

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. RAHİM KUCUR

**İNTERFERON TEDAVİSİ SONUCU GELİŞEN DEPRESYON İLE OKSİDATİF STRES
VE NÖROTROFİK FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMET ESRA ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NAZMİYE KAYA

KONYA

2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda, her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bilimsel çalışma disiplini her zaman örnek alacağım sayın hocam Prof. Dr. Nazmiye Kaya'ya tez çalışmam boyunca gösterdiği sonsuz destek, hoşgörü ve sabır için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, yetişmemde büyük emekleri olan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Rahim Kucur başta olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Rüstem Aşkın'a, Sayın Doç. Dr. Ali Savaş Çilli'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk Uğuz'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalışma imkanı bulduğum, başta Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü ve Nöroloji Bölümü olmak üzere tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire, psikolog ve yardımcı personele teşekkürlerimi sunarım.

Kliniklerinde çalışmalarımı yürütmeme olanak sağlayan Enfeksiyon Hastalıkları Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erayman'a, İç Hastalıkları bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Demir'e, tezimin tamamlanmasında emeği geçen Biyokimya Bölümü'nden Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevil Kurban'a ve Dr. Hümeysra Yerlikaya'ya, istatistik konusunda bilgilerinden faydalandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk Uğuz ve Halk Sağlığı Bölümü'nden Sayın Prof. Dr. Kemal Tahir Şahin'e teşekkür ederim.

Ayrıca yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme ve değerli eşim Dr.Erdinç Çiçek'e teşekkür ederim.

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
KISALTMALAR.....	4-5
1- GİRİŞ VE AMAÇ	6-7
2- GENEL BİLGİLER.....	7-33
2.1- Kronik Viral Hepatitler	7
2.1.1- Kronik viral hepatitlere eşlik eden psikiyatrik belirti ve bulgular.....	8
2.1.2- Kronik viral hepatitlerde tedavi.....	9
2.1.3- İnterferon tedavisi sırasında ortaya çıkan nöropsikiyatrik yan etkiler ...	11
2.1.4- İnterferona bağlı depresyon.....	13
2.1.4.1- İnterferona bağlı depresyonda mekanizma.....	14
2.1.4.2- İnterferona bağlı depresyonda tedavi	15
2.2- Major depresyon	17
2.2.1. Major depresyonun tanımı	17
2.2.2. Epidemiyoloji.....	17
2.2.3. Etyoloji.....	18
2.2.4. Majör depresyonun klinik bulguları.....	23
2.2.5. Major depresyonun alt tipleri.....	24
2.2.6. Major depresyon tanı kriterleri.....	25
2.3- Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler.....	26
2.3.1- BDNF ve klinik önemi.....	28
2.3.2- S100B ve klinik önemi.....	29
2.4- Oksidatif Stres ve klinik önemi.....	31
3-YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	34-38
4- BULGULAR.....	39-47
5-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48-57
6- ÖZET (SUMMARY).....	58-59
7- KAYNAKLAR	60-68
8- EKLER.....	69-77

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
BDNF	:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CRH	: Corticotrophin releasing hormon = Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C reaktif protein
DST	: Deksetason supresyon testi
EKT	: Elektro konvulzif tedavi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GIS	: Gastro intestinal sistem
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
HAV	: Hepatit A virüsü
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HARS	: Hamilton Anxiety Rating Scale
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler kanser
HCV	: Hepatit C virüsü
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HDRS	: Hamilton Depression Rating Scale
HDV	: Hepatit D virüsü
HEV	: Hepatit E virüsü
HPA	: Hipopitüer adrenal aks
ICV	: Intra cerebro ventriküler = Ventrikül içi
IDO	: Indolamin 2-3 deoksijenaz
IFN	: İnterferon
IRS	: İnflamatuar response system = İnflamatuar yanıt sistemi
IV	: Intra venöz = Damar içi
KHC	: Kronik hepatit C
KHB	: Kronik hepatit B
LH	: Lüteinizan hormon
LPS	: Lipo poli sakkaridler

LTP	: Uzun dönem potansiyalizasyonu
MADRS	: Montgomery Asberg Depresyon Ölçeklendirme skalası
MAOI	: Mono amino oksidaz inhibitörleri
MD	: Major depresyon
NGF	: Nöronal büyüme faktörü
NSAID	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
Peg-IFN	: Pegile edilmiş IFN
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
PTSD	: Post travmatik stres bozukluğu
ROP	: Reaktif oksijen partikülleri
SC	: Sub cutan = Deri altı
SCID-I / CV	:DSM-IV tanıları için hazırlanmış yapılandırılmış görüşme formunun klinik versiyonu
SOD	: Süperoksit dismutaz
SS	: Standart sapma
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
TAOC	: Total antioxidant capacity
TAOK	: Total antioksidan kapasite
TCA	: Trisiklik antidepresan
TDO	: Triptofan 2-3 dioksijenaz
TOD	: Total oksidan durum
TOS	: Total oxidant state
TRH	: Tropicin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
QUIN	: Quinolinik asit
XO	: Ksantin oksijenaz
VKI	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
3-OH-KYN	:3-Hidroksi kynurenin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnterferonlar kronik hepatit B ve C (KHB ve KHC) ile bir dizi malign hastalığın tedavisinde immünomodulator etkileri nedeniyle kullanılan proinflamator sitokinlerdir. KHB ve KHC hastalarında interferon (IFN) tedavisi ile % 50'nin üzerinde kalıcı virolojik cevap bildirilmekte olup hastalığın kötü prognozu göz önüne alındığında tedavinin devamı bu hasta grubu için oldukça önemlidir (1,2).

Sitokinlerin giderek daha fazla kullanıma girmesi bu tedavilerle ilişkili psikiyatrik yan etkilerle daha sık karşılaşmamıza neden olmaktadır. IFN kullanan hastalarda herhangi bir nöropsikiyatrik belirti sıklığı %50'leri aşarken, IFN'ye bağlı major depresyon (MD) sıklığı % 23-45 arasında değişmektedir (3,4,5).

IFN tedavisine bağlı görülen nöropsikiyatrik yan etkiler duygulanım bozuklukları, bilişsel bozukluklar, psikozlar ve izole psikiyatrik belirtiler olarak sınıflandırılabilir. En sık görülen nöropsikiyatrik yan etkiler depresyon ve anksiyete bozukluklarıdır. Bazen intihara kadar uzanabilen ciddi psikiyatrik durumlar da görülebilmektedir (6).

IFN ile ilişkili MD, yüksek doz ve daha uzun süre IFN kullanımı, ileri yaş, tedavi öncesi yüksek subklinik depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur. Belirtilerin erken tespiti ve erken dönemde tedavi başlanması IFN tedavi süresini uzatmaktadır (7).

Şu ana kadarki bilgilerimize dayanarak IFN kullanımı ile ortaya çıkan MD'nin öngörücüsü olan ve tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılan biyokimyasal bir parametre yoktur. Sistemik enflamatuvar olaylarda C reaktif proteinin (CRP) kullanılmasına benzer şekilde santral sinir sistemi (SSS) enflamatuvar olaylarının takibinde bir nörotrofik faktör olan S100B proteinin kullanılabilmesi öne sürülmüştür (8). MD'nin etyolojisini açıklamaya yönelik öne sürülen immün hipoteze göre depresyon da SSS'nin enflamatuvar bir reaksiyonunun klinik yansımasıdır (9). Özellikle sitokin kullanımı sonrası ortaya çıkan depresyonda enflamatuvar cevabın takibini sağlayabilecek S100B gibi parametrelerin kullanımı faydalı olabilir.

Nöroplastisite son yıllarda MD etyolojisinde sözü edilen bir diğer hipotezdir. Bu hipoteze göre nöronlar yaşamak ve farklılaşmak için nörotrofik faktörlere ihtiyaç duyar (10). S100B ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) bilinen önemli nörotrofik faktörlerdir ve her ikisinin de MD ile ilişkili olduğuna dair veriler vardır (11,12,13,14).

Reaktif oksijen partikülleri (ROP) immün olaylar başta olmak üzere pek çok metabolik olay sırasında ortaya çıkan metabolitler olup oksidan ve antioksidan partiküller arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese neden olur (15). Oksidatif stres pek çok nörodejeneratif hastalıkta suçlandığı gibi MD'ye de yatkınlık oluşturabilmektedir (16,17).

Bu veriler ışığında çalışmamızda KHB ve KHC nedeniyle IFN tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BDNF, S100B proteini, oksidatif stres parametrelerinden total antioksidan kapasite (TAOK) ve total oksidan durum (TOD) değerleri ile depresyon ve anksiyete skorları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. MD etyolojisindeki immün teori ve nöroplastisite hipotezi göz önünde bulundurularak bu parametrelerin MD patogenezindeki rolü, IFN'ye bağlı MD'ye yatkınlığın ölçülmesinde ve takipte kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1- Kronik Viral Hepatitler

Karaciğer parankiminde enflamasyonla seyreden hastalık tablosuna hepatit denilmektedir. Hepatitler bakteriyel, fungal, paraziter, viral, toksik ya da otoimmün kaynaklı olabilir. Bu sebepler içinde hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun ciddiyeti nedeni ile ön planda yer alırlar (18). Günümüzde insan hepatit virüsü olarak en az 5 virüs tanımlanmıştır. Bunlar Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Hepatit D virüsü (HDV) ve Hepatit E (HEV) virüsleridir. Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların kronikleşmesi açısından HBV, HCV ve HDV ayrı bir öneme sahiptir (19).

Dünyada 350-400 milyondan fazla olduğu tahmin edilen KHB enfeksiyonu ve bir o kadar kişiyi etkilediği düşünülen KHC enfeksiyonu hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, ruhsal ve fiziksel güç kaybına neden olan önemli birer sağlık problemidir (20). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre her yıl 3-4 milyon kişi HCV ile enfekte olmaktadır (21).

Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV'ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %5'inin, HCV'ye bağlı akut hepatitlerin ise %85'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; viral etyolojiye bağlı sirozlu olgularda da hepatoselüler kanser (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (22).

HBV ve HCV enfeksiyonları için ana bulaş yolu parenteraldir. Kan ve kan ürünleri kullananlar, hemodiyaliz hastaları, IV (damar içi) yolla uyuşturucu kullananlar en yüksek risk taşıyanlardır. Aile içi bulaş (horizontal) ve cinsel yolla bulaş da yaygındır. Perinatal bulaş (vertikal) özellikle enfeksiyonun neonatal dönemde alınmasına ve yüksek oranda kronikleşmesine yol açar (23). Potansiyel risk faktörlerinin tanımlanması ve kan naklinin güvenliğinin artırılması son yıllarda bu hastalıkların insidansını belirgin azaltmıştır. Ancak kan transfüzyonu ile ilişkili vakalar azalmaktayken, parenteral madde bağımlılığı ile ilişkili vakalar artmaktadır. Bu durum psikiyatrik popülasyonda hastalığın daha hızlı artmasına neden olmaktadır (24).

2.1.1- Kronik Viral Hepatitlere Eşlik Eden Psikiyatrik Belirti ve Bulgular

Kronik hepatitlerin seyri sırasında psikiyatrik belirti ve bozukluklara sıkça rastlanmaktadır. En sık görülen belirti anksiyetedir. Özellikle hastalığın ilk öğrenildiği anda hasta ve yakınları gelecek ile ilgili kaygıya kapılırlar, bazen üzüntülerini denetlemekte güçlük çekebilirler. Hekimler tarafından bu belirtiler çoğunlukla hastalığa karşı verilmiş doğal ve geçici tepkiler olarak algılanır. Hasta ve yakınlarına, hastalığın seyri ve tedavi planı hakkında gerçek bilgileri uygun bir tarzda anlatmak güvene dayalı bir hasta hekim ilişkisi oluşmasını sağlayarak hasta ve yakınlarının anksiyetesinin azalmasını sağlayabilir (25).

Hepatit hastalarında psikiyatrik komorbidite ile ilgili en geniş çalışma Vietnam gazileri üzerinde yapılmış olup 33824 KHC enfeksiyonlu hasta psikiyatrik tanılar açısından taranmıştır. Hastaların %86'sında geçmişte ya da o anda en az bir psikiyatrik bozukluk ya da alkol/madde kullanım öyküsü, % 31'inde ise aktif psikiyatrik bozukluk saptanmıştır (26).

Yakın zamanda ülkemizde KHB ve KHC hastalarında psikiyatrik morbidite ve yaşam kalitesini araştıran bir diğer çalışmada ise son 6 ay içerisinde IFN tedavisi almamış 107 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve katılımcıların %48.6'sında en az bir psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. HCV ve HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında psikiyatrik komorbidite sıklığı açısından bir fark bulunmamış, her iki hasta grubunda da yaşam kalitesi skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yaşam kalitesi skorlarını etkileyen en önemli değişkenin psikiyatrik komorbidite olduğu saptanmıştır (27).

HCV ile enfekte bireylerde yapılmış diğer bir çalışmada (n=90) hastaların %49'unda en az bir, %36.4'ünde en az iki psikiyatrik bozukluk, %28.9'unda alkol veya madde kullanım bozukluğu, %18.9'unda duygu durum bozukluğu, ve %15.5'inde anksiyete bozukluğu saptanmıştır (28).

Görülmektedir ki IFN tedavisi gibi yüksek nöropsikiyatrik yan etkilerle ilişkili tedavileri henüz almadan bile bu popülasyonun yaklaşık yarısının psikiyatrik sorunları mevcuttur ve fiziksel hastalıkların tedavisine odaklanmış hastalar ve hekimler tarafından psikiyatrik tedaviler genellikle atlanmaktadır (29). Psikiyatrik bozukluklar nedeniyle IFN tedavisi sıklıkla ertelenmekte, bu durum hepatitlerin prognozunu olumsuz etkilemektedir (30). Herhangi bir nedenle tedavisi geç başlanan kronik viral hepatitlerde yaşam kalitesinin düşük olduğu bulunmuştur (31).

2.1.2-Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi

Kronik viral hepatitlerde tedavinin amacı, viral replikasyonun durdurularak virüsün temizlenmesi, histolojik olarak fibrozis gelişiminin önlenmesi, bulaştırıcılığın azaltılması, remisyon sağlanarak siroz ve hepatoselüler kanser (HCC) gibi geç komplikasyonların önlenmesidir. Bu amaçla şimdiye kadar pek çok antiviral ve immünomodülatör ilaç tedavide kullanılmıştır ancak yetersiz etkinlik ve yan etkileri nedeniyle çok azı halen tedavi şemalarında bulunmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, genel sağlık durumu, ek hastalıkları ve kullandığı tedaviler, siroz riski ve tedaviye cevap şansı değerlendirilmelidir (32).

Günümüzde KHB ve KHC enfeksiyonu tedavisinde ilk tercih edilen ilaç IFN- α 'dır. IFN'ler hem antiviral, hem immünomodülatör hem de antitümöral aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Rekombinant DNA teknolojisi sayesinde üretimi kolaylaşan IFN'lerin kullanımı son yıllarda artmıştır. Ülkemizde IFN- α 2a'nın ve IFN- α 2b'nin preparatları vardır (32).

IFN'ler viral enfeksiyonlarda direk antiviral etki ve enfeksiyona immün yanıtı düzenleyerek etkilerini gösterirler. Bu etkiler, majör histokompatibilite kompleks antijenlerinin sunumunu ve sitotoksik T lenfositlerinin litik etkilerini artırmak yoluyla ortaya çıkar (1).

IFN'lerin en önemli dezavantajı pahalı olmaları ve yan etkileridir. Yan etkilerin çoğu doz bağımlı olup tedaviye devam edildikçe azalma eğilimi gösterir. En sık görülen yan etki grip benzeri belirtiler olup tedaviden sonraki 4-6 saat içinde gelişir, tedaviden önce düşük doz asetaminofen veya nonsteroid anti-enflamatuar ilaç (NSAID) verilmesiyle önlenabilir. Hastaların %10-40'ında doz azaltmayı ya da tedaviyi tamamen kesmeyi gerektiren ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar ciddi psikiyatrik sorunlar, trombosit sayısının $50.000/mm^3$ 'ün lökositlerin $1500/mm^3$ 'ün altına düşmesi ve elektrolit düzensizliğine neden olabilen ağır

bulantı kusmadır. İki hafta içinde sorun düzelirse başlangıç dozuna dönülebilir, gerekirse tedavi tamamen kesilmelidir (32).

İlacın ciddi yan etkileri nedeniyle bir kısım hastada hiç kullanılmaması ya da kullanım sırasında çok dikkat edilmesi gerekir. Bu durumlar tablo-1’de belirtilmiştir.

Tablo-1 IFN- α ’nın kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon	Kontrolsüz diyabetes mellitus
Trombositopeni ve/veya nötropeni	Kontrolsüz hipertansiyon
Karaciğerden başka organ nakli	Retinopati
Kalp hastalığı	Psöriazis
Gebelik	Otoimmün tiroidit
Dekompanze siroz	Diğer otoimmün hastalıklar
Kontrol edilemeyen nöbetler	

a) KHB Enfeksiyonu Tedavisi: KHB enfeksiyonu tedavisinde ilk tercih edilen ilaç INF- α ’dır. 1992’de immünkompetan hastalarda, 5 ile 10 milyon IU dozunda günlük ya da haftada 3 kere 16 hafta boyunca uygulanmak üzere onay almıştır (33).

Bir nukleozid analogu olan lamivudin ise HBV revers transkriptazını inhibe ederek HBV replikasyonunu engeller. Lamivudin oral kullanımının ciddi yan etkilerinin olmaması, ucuz olması ile IFN- α ’ya göre avantajlıdır. Ancak tekli lamivudin tedavisine direnç gelişimi en büyük sorunu oluşturur. Direnç gelişimi nedeniyle kombine tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. IFN- α ile lamivudin kombinasyonu tedavi başarısını arttırmaktadır (33).

b) KHC Enfeksiyonu Tedavisi: Ülkemizde ve tüm dünyada KHC için standart tedavi IFN- α ile ribavirin kombinasyonudur (32).

HIV ve HCV gibi viral replikasyon hızı yüksek virüslerin baskılanabilmesi için sürekli ve kararlı antiviral konsantrasyonu sağlanması gerekmektedir. Klasik IFN’ler 8 saatte zirve plazma konsantrasyonuna ulaşır ve hızla vücuttan atılırlar. Oysa ki viremi 24-48 saat

sonra tekrarlar. IFN'nin kısa aralıklarla tekrarlanması gerekir. Bu durum hem dalgalı kan düzeyi nedeniyle yetersiz etkinliğe hem de yan etki sıklığında artışa neden olur. Bu dezavantajlardan kurtulmak amacıyla daha uzun süre sabit kan konsantrasyonu sağlamaya izin veren pegile edilmiş IFN'ler (peg-IFN) geliştirilmiştir (34).

KHC tedavisinde, pegile IFN ve ribavirin kombinasyonu ile kalıcı yanıt oranları % 54-63 arasında değişmektedir (2).

2.1.3- IFN Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Nöropsikiyatrik Yan Etkiler

IFN tedavisi sonucu ortaya çıkan nöropsikiyatrik yan etkiler duygudurum bozuklukları, bilişsel yetersizlikler, psikotik durumlar ve izole psikiyatrik belirtiler olarak dört grupta sınıflandırılabilir (6).

a) Duygudurum Bozuklukları: Duygudurum bozuklukları içinde en sık karşılaşılan tablo depresif bozukluklar olup aşağıda, ayrı bir başlık altında ele alınacaktır.

Duygudurum bozukluklarında öncül bir belirti olabilen irritabilite her zaman depresyon lehine yorumlanmamalıdır. IFN- α tedavisi seyrinde ortaya çıkan manik epizotların hemen hemen hepsi disforik nitelikte olduğundan başlangıçta görülen irritabilite belirtisinin depresyon lehine yorumlanıp antidepresan ajanlarla tedavi edilmesi manik epizodu daha da şiddetlendirebilir. Disforik mani ile depresyonu ayırt etmek güç olsa da bazı anahtar noktalara dikkat etmek ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Psikiyatrik özgeçmiş ve soy geçmişte bipolarite saptanması, küçük yaşta başlayan ve tekrar eden depresyon atakları, zayıf içgörü ve tedavi ihtiyacı hissetmeme, hastanın belirtilerini inkar etmesi ve yakınları tarafından agresif, ajite ve bizar davranışlarının olduğunun ifade edilmesi manik epizot lehine olan bulgulardır (35).

IFN'ye bağlı ortaya çıkan manik epizot tedavisinde hasta antidepresan kullanıyorsa tedavinin sonlandırılması, psikotik belirtilerin de eşlik ettiği şiddetli bir epizot ise IFN tedavisinin kesilmesi ve hastaneye yatırılması gerekmektedir (6,7). Ancak IFN tedavisinin kesilmesinin maniye tetiklediği yönünde bildirimler olması nedeniyle dikkatli olunmalıdır (36,37).

b) Bilişsel Bozukluklar: IFN'ye bağlı bilişsel bozukluklar içinde en sık görüleni deliryumdur. Diğer sitokinler ile kombine olsun ya da olmasın yüksek doz IFN- α kullanımı akut konfüzyonel duruma neden olur. Bu durum letarji, somnolans gibi bilinç düzeyi değişiklikleri, oryantasyon bozukluğu, psikomotor retardasyon, konuşma ve yazmada güçlükler ile halüsinasyonlar gibi belirtiler ile karakterizedir. Nadiren nöbet gözlemlenebilir (38).

Altta yatan medikal hastalıklar ve bu nedenle kullanılan tedaviler deliryum gelişmesine yatkınlık oluşturabilir. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda nörolojik patoloji olan bireylerde sitokin tedavileri sırasında deliryum gelişme olasılığının arttığı bildirilmektedir (39).

IFN tedavisine bağlı deliryumun patogenezi hakkında birtakım teoriler öne sürülmektedir. Bunlardan önemli birkaç tanesi şöyle sıralanabilir.

- 1- IFN'lerin SSS'de opiyat reseptörlerini uyarması (40, 41),
- 2- Striatumda azalmış, kortekste artmış dopamin salınımı (42),
- 3- IFN- α kullanımının IL-2 sentezini uyarması (43),
- 4- Anterior singulat korteks aktivasyonu (44),
- 5- Hafıza ve öğrenmede etkin olduğu bilinen glutamat ilişkili post-sinaptik potansiyelleri üzerinde ki etkileri suçlanmaktadır (45) .

Sonuçta IFN'ler ve diğer inflamatuvar mediatörler serebral ödeme neden olarak, serbest radikal oluşumunu artırarak ve glutamat salınımını artırarak hücre ölümüne sebep olmak gibi çeşitli yollarla nöron hasarına sebep olmaktadır (42,46,47).

IFN tedavisi ile deliryum dışında, odaklanmış dikkat ve bellek gibi alanlarda da bozulmalar görülebilir. Sıklıkla tedavi dozunun azaltılması ya da tedavinin tamamen kesilmesi ile belirtiler düzelerken bazı hastalarda uzun bir süre devam edebilir hatta kalıcı olabilir (48).

c) Psikotik bozukluklar: IFN ile ilişkili psikoz olguları pek sık olmamakla birlikte bildirilmiştir. IFN tedavisi alan 11.241 hastada yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası psikoz gelişme oranının % 0.09 (n=10) olduğu bulunmuştur (49).

Eldeki veriler ışığında psikoz gelişimi pek beklenmezken nadir görülen psikotik durumlar SSS'de serotonerjik transmisyonadaki azalmanın rölatif bir hiperdopaminerjik etki oluşturduğu görüşüyle açıklanmaktadır (6).

d) İzole belirtiler: Tam olarak bir sendromun ya da bir bozukluğun kriterlerini karşılamayan izole belirtiler de IFN tedavisi sırasında karşımıza çıkabilir. Bu belirtiler ilerideki günlerde karşımıza çıkabilecek depresyon, mani, deliryum gibi ciddi durumların öncülü olabileceğinden dikkatli irdelenmelidir (56).

İzole belirtilerden en sık görülenleri uykusuzluk, iritabilite, suicidal ve homosidal düşünce, iştahsızlık ve anksiyetedir. Bununla birlikte nadiren depersonalizasyon , uygunsuz duygulanım , obsesif kompulsif belirtiler gözlemlendiği bildirilmiştir (42). İlginç olarak KHC nedeniyle IFN kullanmakta iken post travmatik stres bozukluğu (PTSD) gelişen iki vaka

bildirilmiş olup vakaların birinde önceden var olan PTSD alevlenmiş, diğerinde ise daha önce geçirilmiş bir travması olan hastada PTSD gelişmiştir (50).

2.1.4. IFN'ye bağlı MD

IFN'ye bağlı MD, IFN kullanımından sonra ortaya çıkan MD kriterlerini tam olarak karşılayan bir sendromdur (35). Depresyonun sıklığı tedavinin dozuna, süresine ve hastanın premorbid özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte yapılan çalışmalarda % 23-45 arasında sıklık bildirilmiştir (3,4,51).

IFN'ye bağlı depresyona yatkınlık oluşturan risk faktörlerini IFN tedavisi ile ilişkili değişkenler ve hastayla ilgili premorbid özellikler olarak iki ayrı kategoride değerlendirmek mümkündür (35). IFN tedavisi ile ilgili değişkenler tedavinin dozu, süresi ve kullanım şeklidir. Ne kadar yüksek doz ve ne kadar uzun süre kullanılırsa tedavi ile ilgili yan etkiler o düzeyde artış gösterir. IV ve ICV (Intra cerebro ventricular –ventrikül içi) kullanım ile yan etki insidansı SC (subcutan-der altı) kullanımda görülen yan etki insidansına göre yüksektir. Bununla birlikte pegile edilmemiş IFN, peg-IFN'ye göre ve kombine tedaviler tek IFN kullanımına göre nöropsikiyatrik yan etkiler açısından daha yüksek risk taşımaktadır (35). Doğal kaynaklardan elde edilen IFN'lerin daha az nöropsikiyatrik yan etki ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (42).

Hastayla ilgili risk faktörlerinden en çok suçlanan, tedavi başlangıcının hemen öncesi dönemde psikiyatrik bozukluğun olmasıdır. Subklinik dahi olsa tedavi başlangıcında anksiyete ve depresyon belirtilerinin olması psikiyatrik morbidite açısından en önemli öngörücüdür (52,53). Geçmişte alkol ya da madde kullanım öyküsü bulunmasının belirgin risk oluşturmadığı bildirilmiştir (5). Sınırdaki hipomanik belirtileri olan kişilerin de IFN'nin oluşturduğu MD'ye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (54).

IFN kullanımı sonucu gelişen MD sıklığı cinsiyete göre bir farklılık göstermemektedir. Yaşın IFN ile ilişkili MD üzerine etkisi hakkındaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İleri yaşın IFN'ye bağlı MD'ye yatkınlık oluşturduğunu ileri süren çalışmaların yanında (3), ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (5,55,56). Sosyal desteklerin yetersizliğinin (57) ve tedavi öncesi dönemde ortaya çıkan uyku bozukluklarının IFN ile ilişkili MD'ye yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir (58).

Vücudun strese cevabının düzenlenmesinde asıl görevli olan hormon kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) olup, ilk IFN dozu sonrasında yüksek CRH ve kortizol yanıt olan hastaların, olmayanlara göre daha yüksek oranda MD riski taşıdıkları bildirilmektedir (59).

Diğer bir biyolojik çalışmada prefrontal hipometabolizma bulgusunun IFN ile ilişkili MD için yatkınlık oluşturan bir faktör olduğu vurgulanmıştır (60). Küçük bir grup KHC hastasında bazal propylendopeptidase ve dipeptyl peptidase-IV düzeylerinin düşük olmasının depresif belirtilerle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (61).

Yapılan bir çalışmada apolipoprotein E geninin epsilon 4 allelini taşıyan bireylerin IFN- α kullanımına bağlı nöropsikiyatrik yan etkilere karşı daha hassas olduğu öne sürülmektedir (62).

2.1.4.1- IFN'ye Bağlı Depresyonda Mekanizma

IFN'lerin nasıl olup da depresyona neden oldukları halen yeterince anlaşılamamış olmakla birlikte IFN'lerin, MD patogeneğinde yoğun olarak suçlanan serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler, hipopitüiter adrenal aks (HPA) ve hipopitüiter tiroid aksı ve sitokin ağları gibi nörokimyasal yollar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (7).

Son dönemlerde immün aktivasyon ile triptofan metabolizması arasındaki ilişki psikonöroimmünoloji alanında çalışanların ilgisini çekmektedir. Triptofan temel olarak karaciğerde triptofan 2-3 dioksijenaz (TDO) enzimi ile yıkıma uğrayarak temel metaboliti olan serotonine dönüşür. Alternatif bir yol olarak indolamin deoksijenaz (İDO) enzimi ile de beyin, akciğerler ve plasenta gibi organlardaki monositlerde yıkılır. TDO enzim aktivitesi ortamda bulunan triptofan ve kortizol miktarı ile artarken, İDO enzimi proinflamatuvar sitokinler ile aktive olur, antiinflamatuvar sitokinler ile inhibe olur (7,63,47).

Sitokinlerin İDO enzimini aktive etmesi ortamdaki triptofandan serotonin yerine kynurenin ve metabolitlerinin oluşmasını sağlar. Böylece serotonin ve triptofan ortamda azalır. Aynı zamanda İDO enzimi serotoninin formyl 5 hidroksi kynurenamine yıkarak serotonin miktarını daha fazla azaltır (6,63).

Ortamd kynurenin öncelikle 3 hidroksi kynurenine (3-OH-KYN) ve daha sonra iki ayrı yolla nöroprotektif etkili kynurenik aside ve nörotoksik etkili quinolinik aside (QUIN) dönüştürülür. Bu iki metabolit etkilerini NMDA reseptörleri üzerinden göstermektedirler. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler kynurenin 3-mono oksijenaz enzimini aktive ederek kynurenin metabolizmasındaki nörotoksik yolağı aktive etmektedirler. Bu veriler gözden geçirildiğinde sitokin ilişkili depresif semptomların etyolojisinde kynurenin şantındaki nörotoksik ve nöroprotektif metabolitler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan nörodejeneratif etkinin olduğu ileri sürülmektedir (47,63).

HPA aks hiperaktivitesi ve santral dopaminerjik aktivitede azalma ileri sürülen diğer hipotezlerdir (64). İlginç olarak CRH hiperaktivitesi, depresif duygudurum, anksiyete, ve bilişsel yetersizlik gibi depresyona özgü semptomlarla ilişkili bulunurken, yorgunluk, uyku problemleri, iştahsızlık ve ağrı gibi nörovejetatif belirtilerle ilişkili bulunmamıştır (65). Ayrıca bir başka çalışmada nörovejetatif belirtilerin IFN ile ilişkili MD için öncül olduğu öne sürülmüştür. Antidepresan tedaviler de depresyon, anksiyete ve bilişsel yetersizlikler üzerinde düzelmeye neden olurken izole nörovejetatif belirtiler üzerinde etkisiz bulunmuşlardır (66). Bu bulgular IFN ile ilişkili MD'nin iki ayrı sendromun birleşmesinden oluştuğunu düşündürmektedir (35).

Bununla birlikte IFN'ler, nörotransmitterlerin sentez ve düzenlenmesinde etkileri olan sitokrom enzimlerini (CYP 1A2, 2C9 ve 2D6) inhibe etmek yoluyla depresyona yatkınlık oluşturabilmektedirler (67).

2.1.4.3- IFN'ye Bağlı Depresyonda Tedavi

IFN ile ilişkili MD bir çok kez gerekli IFN tedavi dozunun azaltılmasını ya da tamamen kesilmesini gerektiren bir yan etki olabilmektedir. Bu nedenle erken tanınması ve anemi, tiroit disfonksiyonu gibi depresif belirtilere neden olabilecek tıbbi durumlardan ayırt edilerek erken dönemde tedavi edilmesi, IFN tedavisinin devamı ve dolayısıyla hepatik yetmezlik, HCC gibi komplikasyonlardan korunulması açısından önemlidir. Uygun bir tedavi stratejisi ile nöropsikiyatrik yan etkiler IFN tedavisinin devamında bir engel olmaktan çıkarılabilir (68).

IFN tedavisine başlamadan önce yapılan rutin tetkik ve değerlendirme mutlaka psikiyatrik değerlendirmeyi içermelidir. Özellikle belirgin psikotik belirtileri olan ve depresyon epizodu devam etmekte olan hastalarda tedavi süreci tamamlanmadan ve hastalık kontrol altına alınmadan IFN tedavisine başlanmamalıdır (7,68).

IFN tedavisinin yüksek düzeyde intihar düşünceleri, girişimleri ve tamamlanmış intihar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Bu nedenle hastalar değerlendirilirken intihar düşünceleri mutlaka sorgulanmalı, psikofarmakolojik tedavi seçiminde dikkatli olunmalı ve özellikle serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) türevi ilaçlar başlangıçta anksiyojenik olabileceğinden tedavi düşük doz başlanmalı tedricen doz artırılmalıdır (70).

Depresyon kaynağı olabilecek tedavi edilebilir durumları erken dönemde tanımak önemlidir. IFN hematopoetik sistemi ve tiroit fonksiyonlarını etkileyerek MD benzeri bir tablo ortaya çıkarabilir (68).

MD'de olduğu gibi IFN'ye bağlı depresyonda da belirtilerin en az iki hafta hemen hemen her gün devam etmesi beklenir ancak orta ve üzeri şiddette depresif belirtileri olan hastalarda tedavi başlamak için 7 gün yeterli bir süredir (35).

Yapılan psikiyatrik değerlendirmede MD açısından yüksek risk taşıdığı düşünülen hastalara profilaktik antidepresan tedavi başlanması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada profilaktik SSRI başlanan grupta plasebo verilen gruba göre MD gelişme sıklığı daha az bulunmuştur (4).

Psikiyatrik özgeçmişinde ve soy geçmişinde belirgin özellik olmayan, belirgin risk faktörleri bulunmayan ve düzenli takibe gelebilecek hastalar için semptomatik tedavi daha uygun bir tercihtir. Düşük doz ve peg-IFN formlarının kullanımı daha düşük MD riski ile ilişkilidir. Bu durumda hastaya gereksiz bir tedavi verilmesinin önüne geçilmiş olabilir (35).

IFN ile ilişkili MD, antidepresan tedavilere büyük ölçüde yanıt vermektedir (51,71). Çalışmalar çoğu antidepresan tedavilerin etkili olduğunu göstermektedir ancak hangi antidepresan tedavinin daha üstün olduğu konusunda yeterli veri olmaması, bu konuda yapılacak plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (7,68).

Şimdiki veriler ışığında ilaç seçiminde hastanın primer hastalığı, genel tıbbi durumu, kullanmakta olduğu ilaçlarla etkileşimi, hastanın yaşı, MD tipi, belirti profili, daha önce kullandığı ve fayda gördüğü tedaviler gibi genel prensipler göz önünde bulundurulmalıdır (35,68). Bipolar depresyon düşünülen hastalarda antidepresan tedaviye mutlaka bir duyudurum düzenleyici eklenmelidir (68).

Hepatik yetmezlik, siroz ya da portal hipertansiyonu olan vakalarda SSRI grubu antidepresanlar kullanılırken kanama riskine karşı dikkatli olunmalı, özellikle gastro intestinal sistem (GİS) kanamaları açısından SSRI+NSAİD kombinasyonundan kaçınılmalıdır. IFN'ler direk etkileri ile trombositopeniye neden olurlarken, SSRI'lar da trombosit içi serotonin azalması ile pıhtı oluşumunu zorlaştırırlar. Böylelikle birbirlerinin etkisini kuvvetlendirerek kanama eğilimi oluşturabilirler (35,68).

Bazı antiretroviral ajanlar sitokrom enzimlerini inhibe etmek yoluyla antidepresan düzeyini yükseltebilir. IFN'nin ve bupropionun nöbet eşiğini düşürücü etkileri bu şekilde potansiyalize olabilir (35).

Antidepresanların MD üzerindeki etkilerinin farklı biyolojik mekanizmalar üzerinde olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri antiinflamatuvar etki ile immünomodulatuvar etkinlik, ikincisi steroid reseptörleri üzerindeki etki ile HPA hiperaktivitesinin kırılması, bir diğeri ise sinaptik aralıkta biyoaminlerin artışıdır. Antiinflamatuvar etkileri ve steroidler üzerine olan etkileri nedeniyle bir kısım ilaçların antidepresan etkinliği halen araştırma konusudur.

NSAID'lerin, IFN'lerin oluşturduğu doku monoaminlerindeki azalmaya karşı koruyucu olduğu (72) ve lipo polisakkaridlerin (LPS) yol açtığı anhedoni ve nöroendokrin aktivasyonu azalttığı bildirilmiştir (73,74).

Proinflamatuvar sitokinlerin antagonizasyonu ile etkili olduğu düşünülen etanercept, adalimumab gibi ilaçlar halen antidepresan etkinlik açısından araştırılmaktadır (75).

2.2.Depresyon

2.2.1. Depresyonun tanımı

Depresyon, duygudurum bozuklukları arasında en sık görülenidir ve şimdiye kadar bir çok tanımı yapılmıştır. Genel anlamda depresyon derin üzüntülü bazen de hem üzüntülü hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur (76).

2.2.2. Epidemiyoloji

2.2.2.1. Yaygınlık: Major depresif bozukluğun yaşam boyu prevalansı erkeklerde %5-12 kadınlarda ise % 10-25 arasındadır . Toplum örneklemelerinde nokta prevalansı kadınlar için % 5-9, erkekler için % 2-3 ' tür (77).

2.2.2.2.Cinsiyet: Ülkeden ya da kültürden bağımsız olarak kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla MD görülmektedir. Hormonal farklılıklar, çocuk doğurmanın etkileri, kadınlar ve erkekler için psikososyal stresörlerin farklılığı ve öğrenilmiş çaresizlik modellerinin bu farka neden olduğu ileri sürülmektedir (78).

2.2.2.3. Yaş: Hastalık başlangıcı 20-40 yaş arasında en üst düzeye ulaşır. Puberte öncesi dönemde depresyon sıklığı düşüktür ve cinsiyetler arasında eşit dağılım gösterir (76). MD'nin 65 yaş üzerinde toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı %1 olup düşük görünmektedir ancak tedavi merkezlerindeki yaşlılarda depresyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur (77).

2.2.2.4. Medeni durum: Hiç yakın ilişkisi olmayan, bekar ya da boşanmış kişilerde depresyon sıklığı daha yüksektir, bununla birlikte tekrarlayan depresyon atakları evlilik uyumsuzluğunun, boşanmaların ya da hiç evlenmemiş olmanın sebebi de olabilir (76,78).

2.2.2.5.Sosyal ve kültürel durum: Depresyon görülme sıklığı ırklar arasında farklı değildir. Düşük sosyoekonomik durum ile depresyon arasında zayıf bir ilişki saptamıştır. NCS çalışmasında da düşük eğitim durumu, düşük maddi gelir ve işsizlik yüksek MD prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte duygudurum bozuklukları işsizlik, boşanma ve düşük gelir seviyesine neden olarak sosyal seviyede gerilemeye neden olabilir (78).

2.2.2.6. Kişilik özellikleri: Depresif bozukluğa yatkın kişiler genellikle kimseyi incitmemeye, herkesi hoşnut etmeye, iyiliksever olmaya eğilimli, aşırı duyarlı, titiz, sorumluluk duygusu güçlü, yakınlarına aşırı bağımlı, mükemmeli arayan, onurlarına düşkün, öfkelerini dışa vurmayan, çabuk etkilenen ve üzülen kişilerdir (79).

Depresif bozuklukların %30-70'inde başta B ve C kümesi olmak üzere çeşitli kişilik bozuklukları mevcuttur. Özellikle borderline kişilik bozukluğunda depresyon tanısı konulma ihtimali yüksektir (78).

2.2.3. Etiyoloji: Bugün depresyonun etiyolojisi ve fizyopatolojisine ilişkin birçok araştırma yapılmasına karşın, bu hastalığın tam nedeni henüz belirlenememiştir. Depresyonun oluşmasında genetik, biyolojik, psikodinamik, bilişsel ve psikososyal etkenlerin rolü olduğu kabul edilmektedir (80).

2.2.3.1. Kalıtım: Duygudurum bozukluklarında çok genli, çok etkenli (multigenic, multifactorial) ve karmaşık düzeneklerin işlediği bir kalıtsal yatkınlığın geçtiği görüşü yaygındır. Aile ve kalıtım araştırmaları duygudurum bozukluğu olanların birinci derece akrabalarında hastalanma riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmektedir (76).

Tek yumurta ikizlerinde majör depresif bozukluk için eş hastalanma oranı yaklaşık %50 (3 veya daha fazla nöbet geçirmiş olanlarda %59, 3'ten az nöbet geçirenlerde %33) iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %10-25 kadardır. Duygudurum bozukluğu olan ebeveynlerin evlat edinilen biyolojik çocuklarında, duygudurum bozukluğu olmayan evlat edinen ailelerde yetişmiş olsalar bile bir duygudurum bozukluğu riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (78,79).

2.2.3.2. Biyolojik etkenler

2.2.3.2.1. Biyojenik Amin Hipotezi

Biyolojik aminlerden noradrenalin ve serotonin, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle en çok ilişkili olduğu bilinen iki nörotransmitterdir. Hipertansif olarak kullanılan metildopa, rezerpin gibi ilaçların depresyona neden olduğunun gözlenmesi, MD ile amin deşarjı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. MAO inhibitörlerinin noradrenalin, serotonin ve dopamin metabolizmasını bloke ederek depresif belirtilerde düzelme sağlaması bu varsayımı desteklemiştir (77,78).

Serotonin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Özkıyımaya ilişkin düşünceleri olan hastaların beyin omurilik sıvılarında düşük serotonin metabolitlerinin saptanmış olması ve SSRI'lar ile diğer serotonerjik antidepresanların depresyon tedavisinde etkili olmaları serotoninin MD patofizyolojisinde etkin olduğuna işaret etmektedir (76,78).

2.2.3.2.2. İmmün Hipotez

Psikonöroimmünolojik çalışmalar sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistemin birbiri ile yakın ilişkiler içinde olması esasına dayanır. Bu alandaki çalışmalar MD'yi de içine alan bir takım psikiyatrik hastalıkların patogenezinin immün sistemle de ilişkili olabileceği önermektedirler (81).

Maes, MD'de inflamatuvar yanıt sistemi (IRS) modelini öne sürmüştür. Bu modele göre MD periferik immün aktivasyonu içeren proinflamatuvar sitokinlerin salındığı psikonöroimmünolojik bir hastalık olup davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal bozulmadan bu süreç sorumludur. Bu hipotez aynı zamanda sitokin hipotezi ya da makrofaj teorisi olarak da adlandırılmaktadır (9).

Sitokinler immün hücrelerin ürettiği, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin diğer biyolojik sistemlerle ilişkisini sağlayan immün-aktif moleküllerdir. Sitokinlerin merkezi ve periferik uygulanması ile ateş belirtisine ek olarak, uyku, yeme davranışları, hareket ve duygudurum değişikliklerine neden olur. Sitokinler kan beyin bariyerinden geçemeyen büyük

moleküllerdir, ancak SSS'e kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda ve beyinde sitokinlerin de novo sentezi sonucu ulaşabilirler (82).

MD patofizyolojisindeki sitokin hipotezi proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin ve nörokimyasal olaylarda anahtar medyatör olarak rol aldığını ileri sürmektedir. Bu hipotez kronik inflamatuvar yanıtla karakterize bir çok hastalığın depresyonla birliktelik göstermesi, hepatit C, kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan proinflamatuvar sitokinlerin depresif semptomatolojiyi tetiklemesi ve proinflamatuvar sitokinlerin dışarıdan deney hayvanlarına verilmesi ile depresif hayvan modelinde gözlenen 'hastalık davranışı'nın gözlenmesi gibi çeşitli bulgularla desteklenmektedir (83,84).

Depresyonda görülen serotonin yetersizliği ile ilgili olarak sitokinlerin serotonin prekürsörü olan triptofanın tüketimine yol açarak serotonerjik yetersizliğe, steroidlerin sirkülasyonunu artırarak ve negatif feed back mekanizasını bozarak depresyonda sık bir bulgu olan HPA aks hiperaktivasyonuna neden olduğu da öne sürülmektedir (85).

Serotonin sentezi triptofan alımı ile ilişkilidir. Sitokinlerin triptofanı serotoninden farklı yöne metabolize eden enzim olan İDO aktivasyonu ile ortamdaki triptofan miktarını azalttığı bilinmektedir. Sitokinler tarafından İDO'nun gereğinden fazla uyarılması, serotonin prekürsörü olan triptofanın tükenmesine ve serotonin sentezleyen enzim olan TDO'nun baskılanmasına neden olur. Ortamda sitokinler normal miktardayken TDO yolağı aktif olarak işlemekteyken sitokinler İDO yolağını aktifleştirirler, sonuçta sentezlenen serotonin miktarı azalır (47).

Sitokinlerin İDO stimülasyonunu takiben depresyon ve anksiyete semptomlarının ortaya çıkması ortamdaki triptofan miktarının yetersizliği ile ilişkili olduğu kadar İDO ilişkili kynurenin yolunda ortaya çıkan 3-OH-KYN ve QUIN gibi metabolitlere de bağlı olabilir. 3-OH-KYN ve QUIN bir çok nörodejeneratif hastalıkta gözlenen nörotoksik ajanlardır. Bu metabolitlerin artmış düzeyleri anksiyete ve depresyon gibi bir dizi psikiyatrik hastalıkta yüksek bulunmuştur (81,85).

Depresif hastalıkta immün aktivasyonun karakteristikleri dolaşımdaki lenfositler ve fagositer hücrelerin sayılarının artması immün hücrelerin aktivasyonunu gösteren indikatörlerin serum düzeylerinin yükselmesi (Prostaglandin E2, neopterin, soluble IL-2 reseptörleri) pozitif akut faz proteinlerinin yüksek serum konsantrasyonları, proinflamatuvar sitokinlerin artmış salınımıdır (81,86).

Bu hipotezde açıklanamayan en önemli çıkmaz antidepresan tedavi ile proinflamatuvar sitokinlerde azalmanın gösterilememesidir.

Depresyonun genetik bir yönü de olduğundan immün genetik yapı da depresif belirtilerin seyrini değiştirebilir. Mesela belli sitokin gen polimorfizmlerinin (TNF- α ve IL-1 genlerinin) MD'ye yatkınlık oluşturabileceği önerilmiştir (87).

2.2.3.2.3.Nöroendokrin Hipotez

Endokrin sistem değişikliklerinin depresyona katkısı üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Deksozetazon supresyon testi (DST) ile yapılan çalışmalarda, melankolik depresyonu olan hastalarda DST'de baskılanmama olduğu saptanmıştır (88). Sonraki yıllarda HPA eksen-depresyon ilişkisine dönük çalışmaların sonucunda depresif hastalarda, HPA ekseninde hiperaktiviteye işaret eden biçimde adrenal kortizolde hipersekresyon, kortizolün sirkadiyen olarak periyodik salınımında düzleşme, DST' de baskılanmanın ortadan kalkması saptanmıştır (89).

Depresyondaki hastalarda uyku, büyüme hormonu salıverilmesini uyarmamaktadır. Yine bu hastalarda klonidin uygulanmasının ardından, büyüme hormonu sekresyonunda beklenen artmanın olmadığı gösterilmiştir (90).

Nöroendokrin dizge ile ilgili çalışma alanlarından biri de beyin-tiroit eksenidir. Depresyonda bu açıdan en önemli bulgu tropin salgılatıcı hormona (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtının azalması ve serum T₄ düzeyinin yükselmesidir (90).

Bunların yanı sıra duygudurum bozukluğu olan hastalarda gösterilmiş olan diğer nöroendokrin bozukluklar, melatoninin noktürnal sekresyonunun azalması, triptofan uygulamasıyla prolaktin salıverilmesinin azalması, follikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormonun (LH) bazal düzeylerinin azalması ve erkeklerde testosteron düzeylerinin azalmasıdır (90).

2.2.3.2.4.Yapısal beyin anomalileri

Beyinde uyarıların duygusal yükünün bilgi işleminin yapıldığı ve değerlendirildiği asıl bölgenin amigdala olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar depresif hastalarda amigdala hiperaktivasyonu olduğunu göstermektedir (91,92).

Özellikle geç başlangıçlı depresyonda , kaudat çekirdek ve putamende küçülme, kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme, hem unipolar hem bipolar hastalarda subkortikal bölgelerde yaygın vasküler değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile depresif bozukluklarda frontal ve subkortikal yapılarda düşük kan akımı ve

serotonin etkinliği olabileceğine ilişkin bulgular saptanmıştır (93). Özellikle hipokampal atrofi sık tekrarlanan bir bulgudur (94,95).

2.2.3.3.Bilişsel Model

A. T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre kknlik temelinde bir duygulanım bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygulanım bozukluğu buna ikincildir. kknliğe yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak, yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar (Beck'e göre "şemalar") giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bir bakıma bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan duygulanım bozukluğu ortaya çıkar (96).

2.2.3.4.Davranışçı Model:

ğrenilmiş aresizlik modeli: Bu model depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Seligman kaçamadıkları elektrik şoku verilen köpeklerin sonunda bu uyarandan kaçmak için çaba göstermediklerini gözlemlemiş ve öğrenilmiş çaresizlik modelini önermiştir (97).

Pekiştirme Modeli: Lewinsohn ve diğer davranışçı araştırmacılara göre depresif davranışlar uygun ödüllerin eksikliğine bağlıdır. Bu modelde, kişinin ödüllendirilme olasılığı bulunan durumlara uygun yanıtlar veremediği ve sosyal becerilerinde ki yetersizliğin bireyde depresyona yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (78,79).

2.2.3.5. Psikodinamik Model:

Saldıranlığın ie yönelmesi modeli: Freud'a göre ie yönelen öfke aslında bireyin bağımlılık ve sevgi ihtiyaını önleyen sevgi nesnesini cezalandırmaya yöneliktir. Nesne rseleyici bir kaybı önlemek için zaten ie alınmış olduğundan, hasta kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi haline gelmektedir. MD temelinde yatan sorun, engelleyici bir ebeveyn olduğu kabul edilen ie alınmış bir nesneye karşı hissedilen ambivalan duygulardır (98).

Nesne kaybı modeli: Nesne kaybı, bağlanılmış önemli nesnelere yaşanan örseleyici ayrılıkları ifade etmektedir. Yaşamın erken döneminde sevgi bağlarını kopması sonucunda depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlikte yaşanan kayıpların çocuklukta ki örseleyici kaybı

yeniden canlandırarak depresif dönemleri tetiklediği düşünülmüştür. Freud'a göre; yas dıştaki bir varlığın kaybına tepki iken , melankolik hastada nesne gerçek anlamda ölmemiş olsa bile sevgi nesnesi kaybedilmiştir. Bowlby, çocuğun gelişimi sırasına anne ya da anne yerine geçen kişilerle kurduğu bağların, yaşamın sonraki yıllarında başka sevgi bağlarıyla kurulacak bağların öncüsü olduğunu belirtmiştir (79) .

Benlik saygısının kaybı: Fenichel depresif bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı narsistik örselenmeyi (ebeveynlerden yeterince sevgi görmemek) devam ettirdiğini, böylece benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler olarak değerlendirdiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu ileri sürmüştür. Bibring ise farklı psikoseksüel gelişim dönemlerindeki narsistik arzuların doyurulmamasının farklı depresif belirtilere yol açtığını belirtmiştir (98,79).

Varoluşçu hipotez: Boss'a göre depresif kişi, yaşam sorumluluklarını üstlenemeyen, dolayısıyla bağımsız ve özgür olamayan biridir. Bu nedenle kendisini hep başkalarının istek ve beklentilerine göre ayarlayarak onların sevgi ve ilgilerini kaybetmemeye çalışır. Önüne açılan olanakları kullanmamak, kişiyi varoluşsal suçlulukla doldurur, bu da depresyonda görülen suçluluk ve kendini küçük görme eğilimlerine yol açar (99).

2.2.3.6. Psikososyal stresler

Duygulanım bozukluklarında ruhsal-toplumsal etkenlerin yeri küçümsenemez. Erken dönemlere ait streslerin beyin biyolojisinde, çeşitli nörotransmitterlerin ve intranöronal sistemlerin işleyişini bozarak uzun süreli değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Hatta bu değişiklikler nöron kaybı ve sinaptik temaslarda azalmayı bile içerebilmektedir (100).

Önemli ekonomik sorunlar, aile bunalımları, iş yaşamındaki çatışmalar ve doyumsuzluklar, emeklilik, iş yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması, benliği örseleyen, inciten, onur kırıcı durumlarla karşılaşmak ve daha nice fiziksel ya da psikososyal olay gerçek duygulanım bozukluklarının ortaya çıkmasında ve süregelenleşmesinde büyük rol oynarlar (77).

Çocukluğun erken dönemlerinde anne yitiminin depresyona yatkınlık açısından önemli bir etken olduğu genellikle kabul edilir Depresyonun başlamasına en sık eşlik eden çevresel stresör ise eş kaybı ve işsizliktir (78).

2.2.4. Majör Depresyonun Klinik Bulguları

MD belirtileri günler ve haftalar içinde gelişir. Çoğu zaman da depresyon nöbeti, psikososyal bir stresi takiben hızla gelişebilir. Depresif duygudurum, ilgi kaybı ve anhedoni depresyonun temel belirtileridir. Depresif duygudurum hayattan zevk almama, mutsuzluk, umutsuzluk, kendini boşlukta hissetme, hayatı anlamsız bulma duyguları ile karakterize olup gün boyu devam eder. Anksiyete belirtileri hastaların çoğunda vardır. Hastalar enerji kaybı nedeniyle basit işlevlerini bile yapmakta güçlük çekerler. Sosyal geri çekilme ile birlikte ağlamaklı konuşma, özensiz giyinme, kırıksık alın, üzüntülü yüz ifadesi, düşük omuzlar, kamburumsu, öne bakan görünüm tipik depresyonlu beden görünümüdür. Devinimler ve her türlü dışı vuran davranış çoğu kez yavaşlamıştır. Genellikle iştah azalması ve kilo kaybı, atipik durumlarda aşır yeme eğilimi gözlenir. Uykuya dalmakta güçlük, uyku bölünmeleri ve sabahları erken uyanma şeklinde uyku bozuklukları görülür. Küçük bir hasta grubu ise fazla uyumaktan yakındır.

Depresyonda olan hastaların 2/3'ünde intihar düşünceleri vardır ve % 10-15'i intihar girişiminde bulunurlar. Depresyondan kaynaklanan konsantrasyon ve dikkat bozukluklarının sebep olduğu kazaların sonucunda da ölüm ortaya çıkabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde depresyonlu hastalar daha çok ağrı, hazımsızlık, uykusuzluk, kabızlık, kilo verme, cinsel işlev bozukluğu, bitkinlik gibi bedensel ve işlevsel belirtilerden yakınmaktadırlar. MD yalnızca bireyi olumsuz etkilemez, aile, çevre ve ekonomik üretkenliği de olumsuz etkiler, bu nedenle depresyonlu hastalar erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir (77,78,79).

2.2.5. Major Depresyonun Alt Tipleri

2.2.5.1. Melankolik özellik gösteren: Melankolik özellikleri olan MD, genellikle şiddetli klinik belirtiler gösterir. Melankolinin ayırt edici özelliği çok ağır bir depresif duygudurumun olması yanı sıra duygudurumun sabah kötüleşmesi, sabah çok erken uyanma, belirgin psikomotor retardasyon veya ajitasyon, belirgin iştah azalması veya kilo kaybı ve uygun olmayan şiddet ve içerikte suçluluk düşünceleridir. Hastanelere yatırılan MD'li hastaların yaklaşık %70'i melankolik özellik göstermektedir (77,78).

2.2.5.2. Atipik özellik gösteren: Atipik özellik gösteren depresyon, melankolinin tersine reaktif duygu durumu ile karakterizedir. Atipik depresyon melankolik depresyona kıyasla daha erken yaşlarda başlar. Hastalar melankolik tipin tersine iyi yaşam olayları ile kendilerini iyi hissedebilirler. Ters nörovegetatif belirtiler olarak adlandırılan belirtiler, uyku, iştah ve

libido artışı şeklindedir. Bu hastalarda özellikle akşam kendini kötü hissetmekle birlikte ağır letarji görülebilir. Kimi hastalar reddedilme ve eleştiriyeye aşırı duyarlıdırlar (77,78).

2.2.5.3. Psikotik özellik gösteren: Hastaneye yatırılmış, şiddetli depresyonlu hastaların % 10-25'i psikotik özellikli olup, hezeyan, halüsinasyon, düşünce bozukluğu ve ciddi ölçüde uygunsuz davranışlar göstermektedirler. Psikotik depresyondaki hezeyanlar, hipokondriyak ya da nihilistik, suçluluk, günahkarlık, değersizlik ile ilişkili abartılı referans fikirler; halüsinasyonlarsa, adlarının çağrıldığını, kendilerine çeşitli kötülüklerle suçlayan, ölüme mahkum eden sesler işitme veya ölmüş yakınlarının görüntülerini görme biçiminde olabilir de bazen duyguduruma uygun olmayan hezeyan ve halüsinasyonlar da görülebilir.

Psikotik depresyonda intihar riski, psikotik olmayanlara göre daha fazladır. Psikotik düşünce biçimi, özellikle daha öldürücü metotların kullanımına yol açar. Hastalar intihar riskine karşı yatırılarak izlenmeli ve medikal tedavide antidepresan ve antipsikotikler birlikte uygulanmalıdır. Suisidal düşünce gibi tedaviye hızlı cevap alınması gereken durumlarda EKT ilk seçenektir (78,101).

2.2.5.4. Katotonik özellik gösteren: Katotonik özellikle giden depresyon nadirdir. Balmumu esnekliği ile motor hareketsizlik (katalepsi ya da stupor) veya amaçsız artmış motor aktivite, aşırı negativizm, mutizm veya stereotipik hareketlerin eşlik ettiği tuhaf görümlü istemli hareketler veya grimas ve ekolali ekopraksi ile giden bir klinik tablodur. Tedavisinde önde gelen seçenek EKT uygulamasıdır. En sık kullanılan ilaç ise parenteral lorazepamdır (70,77).

2.2.5.5. Mevsimsel özellik gösteren: Bu tip duygudurum bozukluğunda depresif epizodun başlaması ve remisyona girmesi yılın belli zaman dilimleri ile ilişkilidir. Sıklıkla mevsimsel duygulanım bozukluğu epizotları sonbahar ya da kışın başlayıp ilkbaharda düzelir. Ara sıra yazın da görülebilen, fakat kış aylarında daha sık görülen bu bozukluk, soğuk iklimlerde yaşayan genç kadınlar arasında yaygındır.

Klinik olarak hipersomnia, karbonhidrat arama davranışı ve anerji ile karakterizedir. Tedavide özellikle ışık tedavisi ve SSRİ grubu antidepresan ilaçlar etkilidir (77).

2.2.6. Major Depresyon tanı kriterleri

A. MD tanısı için DSM-IV-TR kriterlerine göre belirtilerin ya hastanın kendisi tarafından bildirilmesi (üzüntü ya da boşlukta hissetme) ya da hastadaki ağlamaklı, gözü yaşlı görünme

gibi durumların başkaları tarafından gözlenmesi ile birlikte hastada hemen her gün görülen ve gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı belirgin ilgi azalması ya da hastanın etkinliklerden eskisi gibi zevk alamıyor olması yanı sıra aşağıda liste halinde belirtilen kriterlerden beş ya da daha fazlasının en az iki haftalık bir süreçte hemen hemen her gün görülmesi gerekir.

1-Ya öznel bildirimle ya da başkalarının gözlemleriyle belirtilmiş günün büyük bölümünde ve hemen her gün süren çökkün duygudurum,

2-Tüm etkinliklere veya bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamama,

3-Hemen her gün diyet uygulamaksızın anlamlı kilo yitimi veya kilo alma ya da hemen her gün iştahta azalma veya artma,

4-Hemen her gün aşırı uykusuzluk ya da aşırı uyuma,

5-Psikomotor retardasyon ya da ajitasyonun olması,

6-Yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybının olması,

7-Değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması,

8-Düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma,

9-Yineleyen ölüm düşünceleri, sadece ölmekten korkma değil özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması.

B. Bu belirtiler bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının(örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (102).

2.3.Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler

İnsandaki nöronların önemli kısmı gebeliğin ikinci trimesterinde oluşur ve nöronal migrasyon genellikle doğuma kadar tamamlanır. Doğumu takiben altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu hızlı bir şekilde devam eder ve ergenlikten sonra sinaps sayıları azalmaya

başlar. Eskiden nöronların ve sinapsların erişkin dönemde yenilenmediği düşünülürken bugün bu düşünce değişmiştir (100).

SSS içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilmeye özelliğine sahiptir. Bu adaptasyonun yetersiz olması sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması mümkündür. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki adaptasyona yönelik değişiklikler oluşturabilmeleridir. Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen “uzun dönem potansiyalizasyonu” (LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres, öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir (100).

Nörogenез ise yeni nöron oluşumu olarak tanımlanabilir ve en çok hipokampüste ve koku merkezinde gözlenmektedir. Özellikle hipokampus ile ilgili yapılan çalışmalarda, her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nörogenезiste artma görülürken, sürekli stres maruziyetiyle duygudurum bozukluklarında rolü olduğu bilinen hipokampus hacminde ve hipokampus nöronlarının nörogenезisinde azalma olduğu görülür (100,94).

Bir çalışmada depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, hipokampus hacminin kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenirken; genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminin normal olması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde yapısal değişiklikler ile ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir (103). Antidepresan tedavilerin de erişkin hipokampal nörogenезini ve nörotrofik faktör ekspresyonunu artırdığı , dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebildiği bildirilmiştir (104).

Bu gözlemlerden hareketle 1990’ların ikinci yarısından itibaren “Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi” ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar (105).

Nöroplastisitenin oluşumunda çeşitli nörotrofik faktörler rol oynamaktadır. Nörotrofik faktörler, nöronlara sağkalım için gerekli desteği sağlayarak ve apoptotik döngüleri inhibe ederek etkili olurlar. MD ile ilgili yapılan çalışmalarda nörotrofinlerin, özellikle de BDNF’nin daha fazla ön plana çıktığı görülmektedir (106).

Özellikle korteks ve hipokampal nöronlar tarafından üretilen BDNF, sinaptik transmisyon ve hücresele uyarılabirliği etkileyerek LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Depresyonda nöroplastisitenin bozulması , BDNF düzeylerindeki azalma ile ilişkilendirilmektedir (107).

2.3.1. BDNF ve klinik önemi:

BDNF beyinde özellikle serebral korteks ve hipokampüste yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. Nörotrofin ailesinin ikinci üyesidir, diğerleri Nöron Büyüme Faktörü (NGF), Nörotrofin 3 ve 4 (NT3 veNT4)'tür. BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve Ras/MAPK ve fosfotidil inozitol-3 kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve sağkalımı etkileyen hücre içi sinyal yolaklarını aktive etme kapasitesindedir (108).

BDNF geni olmayan (homozigot BDNF knockout mices(-/-)) ratlarda bazı periferik duyu nöronlarının gelişmediği ve bu hayvanların 3 haftadan daha uzun süre yaşayamadıkları, heterozigot ratların ise obez oldukları, nöbet eşiğinin yükseldiği ve uzamsal öğrenmenin (spatial learning) bozulduğu gösterilmiştir (108).

Beyinde en fazla BDNF eksprese edilen bölge olan hipokampüste yapılan çalışmalarda, BDNF'nin nöron fonksiyonundaki rolünü gösteren çok fazla bulgu açığa çıkarılmıştır. Hipokampal kesitlere BDNF uygulanmasının spontan presinaptik ateşleme oranı ile post-sinaptik akımların sıklığını ve amplitüdünü önemli şekilde artırdığı gösterilmiştir (109). BDNF ayrıca nörotoksik hasarın yarattığı oksidatif stresi baskılama fonksiyonu gösteren proteinlerin transkripsiyonunu da faaliyete geçirir (110). BDNF nörogenezisi artırmaktadır. ICV yolla BDNF uygulamasının olfaktör bulbus, striatum ve talamusta nöron sayısını artırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (111,112).

Hareket kısıtlaması ve sosyal kısıtlama modeli ile depresyon oluşturulan iki hayvan çalışmasında, hipokampus BDNF düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (113,114). Rat hipokampusüne veya orta beynine direkt BDNF uygulanmasının zorunlu yüzme ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasını kapsayan davranışsal depresyon modellerinde antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (115). Ratlarda elektroşokun frontal korteks ve hipokampüste BDNF düzeylerini artırdığı bildirmiştir (116).

Düzenli egzersiz ve antidepresan tedaviler BDNF ekspresyonunu upregüle eder ve hipokampüste yeni oluşan nöron sayısını artırır (117,118). Bununla birlikte hiçbir zaman

antidepresan tedavi almamış depresif hastaların, normal kontrollerden ve antidepresan tedavisi alan depresif hastalardan belirgin şekilde düşük serum BDNF seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (119). Bu veriler ışığında BDNF indüksiyonunun bu tedaviler tarafından oluşturulan antidepresan etkilere aracılık eden son ortak yol olabileceği öne sürülmüştür (108). BDNF gen polimorfizminin de depresyona yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (107).

Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer tipi demans, epilepsi gibi bir çok nörodejeneratif hastalığın etyopatogenezinde BDNF ve diğer nörotrofik faktörler suçlanmıştır. Lityumun , serebral kortikal nöronlarda BDNF düzeylerini ve trkB aktivitesini artırması bu çok yönlü nörotrofik faktörün bipolar bozukluk etyopatogenezinde de etkili olabileceğini düşündürmüştür ancak manik ve depresif epizotlar arasında BDNF düzeylerinin nasıl bir değişiklik gösterdiği halen yeterince açıklanmış değildir (120,121).

2.3.2 . S100B proteini :

S100 omurgalılarda bulunan kalsiyum bağlayıcı proteinlerin en geniş alt grubu olup 20'ye yakın değişik tipi tanımlanmıştır. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktiviteleri vardır (122). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doygun amonyum sülfat solüsyonunda eritilebilir olmasıdır. Yapısal olarak S100 proteinlerinin çoğu antiparalel olarak paketlenmiş homodimer yapıdadır (bazıları heterodimer olabilir) ve fonksiyonel olarak kalsiyuma bağlı (bazen kalsiyum bağımsız) iki homolog ya da heterolog hedef protein ile çapraz bağlanırlar (123) .

Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, hücre iskeletinin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum homeostazını sağlar. S100 proteinleri ekstraselüler olarak da birçok aktiviteye sahiptir. Ekstraselüler S100 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelial ve epitelyal hücrelerde düzenleyici etkileri mevcuttur. Sonuç olarak S100 proteini ailesi üyeleri çeşitli hücrel aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan multifonksiyonel proteinlerdir. Bunlar arasında S100B ve S100A12'nin son zamanlarda tespit edilen bir yüzey reseptörüne bağlanarak sinyal mekanizmalarını başlattığı düşünülmektedir (122) .

S100B proteini, S100 protein ailesinin bir üyesi olup intraselüler bir glikoproteindir. Yirmibir kDa molekül ağırlığındadır. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfid bağıyla birbirine tutunmuştur (123). S100B'nin çift sülfid bağı formunun

nörotropik aksiyonda gerekli olduğu düşünölmektedir . Çünkü sistin birimi içermeyen mutant S100B proteinleri glia destek hücrelerinde aktivasyona sebep olmuş, fakat nöronlarda etkisiz kalmıştır (124). S100B, astrosit, oligodendrosit ve Schwann hücrelerinden sentezlenir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (125). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adozin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (126). Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. Amniyon mayii ve idrarda da ölçölmüştür. S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır (127).

S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır, belirli bir konsantrasyon düzeyinin üstünde ise nörotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (123). Yapılan çalışmalarda nanomolar ve pikomolar düzeyindeki S100B proteinin nöroprotektif etkili olduğu ancak mikromolar konsantrasyonunda ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir (128).

Ekstraselöler S100B (100 nM'den fazla), proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 oluşumuna ve salınımına sebep olmaktadır (129). S100B'nin mikromolar konsantrasyonları, kültürdeki mikroglia hücrelerinde IFN- γ ile sinerjize olup NO salınımını stimüle etmiştir. Bu bulgu da S100B'nin nörodejenerasyon ve/veya mikrogliaların aktivasyonu ile beyin inflamatuvar hastalıklarında etkin olduğunu öne sürmektedir (125).

SSS'ne özgü bir protein olan S100B, nöropsikiyatrik hastalıklarda tanı ve izleme açısından son yıllarda ilgi konusu olmuştur. Sistemik enfeksiyonlarda CRP'nin kullanımına benzer şekilde S100B'nin de santral sinir sistemi ile ilgili inflamatuvar olaylarda ve nörodejeneratif hastalıklarda, tanı ve tedavinin takibinde kullanılabileceği öne sürölmüştür (8).

S100B düzeyleri hipoksik beyin zedelenmesini erken dönemde gösterebilmektedir. BOS'da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasköler hastalıklar varlığında düzeyi yükselir. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (123). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefalopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (130).

Alzheimer hastalığı ve temporal lob kaynaklı epilepsi bulunanlarda, S100B düzeylerinin artmış olduğu (131), Down sendromunda normal kontrollerden 2.4 kat yüksek bulunduğu bildirilmiştir (132). Gilles de la Tourette sendromunda ve tedavi alan ve almayan

kronik şizofrenik hastalarda yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre S100B düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (133,134).

Aile öyküsü bulunan MD ve bipolar bozukluklu hastalarda glial hücre sayısının düşük bulunması, glial aktivasyonun bir göstergesi olan S100 proteinin duygu durum bozukluklarında daha fazla çalışılmasına neden olmuştur (135). Bipolar bozukluklu hastalarda manik ve depresif epizot sırasında S100B değerleri ötimik dönemdeki hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve antidepresan tedavi ile bu değerlerin düştüğü gözlenmiştir (136,137,138).

Bir çalışmada S100B yüksekliğinin MD'nin daha biyolojik bir tipi olan melankolik depresyona eşlik ederken diğer tiplere eşlik etmediği (13), bir başka çalışmada ise S100B yüksekliğinin MD'deki bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). MD'lu hastalarda uyarılmış potansiyeller ile birlikte değerlendirilen S100B değerlerinin P3 latensindeki uzama ve P2 latensindeki düzelme ile ilişkili olduğu, S100B'deki yükselmenin antidepresan tedaviye yanıtın bir öngörücüsü olabileceği belirtilmiştir (14). Bu verileri doğrulayan diğer bir çalışmada da S100B'nin nöroprotektif fonksiyonlarının MD patofizyolojisindeki nörodejeneratif mekanizmaları dengeleyici rol oynadığı öne sürülmüştür (140).

2.4.Oksidatif stres

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya ROP da denmektedir (141).

Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşabilir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (142).

Biyolojik hasarla karakterize radikal reaksiyonlar arasında en belirgin olanı lipit peroksidasyonudur. Hücre membranlarının oksijen radikallerine maruz kalması lipit peroksidasyon reaksiyonlarını uyarır. Peroksidasyona en duyarlı olanlar doymamış yağ asitleridir (143).

Tablo 2 Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

I - Normal biyolojik işlemler

- 1 - Oksijenli solunum
- 2 - Katabolik ve anabolik işlemler

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar

- 1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon

- 2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi

- a-) İnhale edilenler
- b-) Alışkanlık yapan maddeler
- c-) ilaçlar

- 3 - Oksidan enzimler

- a-) Ksantin oksidaz (XO)
- b-) İndolamin dioksigenaz
- c-) Triptofan dioksigenaz
- d-) Galaktoz oksidaz
- e-) Siklooksigenaz
- f-) Lipooksigenaz
- g-) Monoamino oksidaz

- 4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

5 - Fagositik enflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelyal hücreler)

- 6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

- 7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

III - Yaşlanma süreci

Serbest radikaller hücre organelleri ve membranındaki lipit ve protein yapısını bozarlar, hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler, DNA'yı tahrip ederler, mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar, elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler, hücrenin potasyum kaybını arttırırlar, trombosit agregasyonunu arttırırlar, dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar, hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (141).

İleri derecede reaktif olmaları nedeniyle, normal koşullarda ömürlerinin kısa olması ve düşük yoğunlukta bulunmaları yüzünden tespit edilmeleri oldukça güçtür (142).

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir (141).

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'nin yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P - karoten ve α -1 antitripsin sorumludur (141).

Antioksidan savunma ile oksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidan strese ve bunun sonucunda doku hasarına yol açmaktadır (141).

Beyin; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipitlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca beyinde çok miktarda demir bulunurken, antioksidanlar miktarca daha azdır. Beyinde en fazla bazal gangliyonların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı fazladır. Katekolamin metabolizması, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir (144).

Yapılan bir çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluklu hastalarda antioksidan enzim düzeyleri ve lipit peroksidasyon ürünleri normal kontrollerden farklı bulunmuştur (145).

Bir başka çalışmada MD'li hastalarda, özellikle melankolik olanlarda antioksidan düzeylerinin ve lipit peroksidasyonunun yüksek olduğu bulunmuştur (16).

MD'li hastalarda hem oksidan hem antioksidan parametrelerin birlikte değerlendirildiği bir başka çalışmada ise SOD, XO ve adenosin deaminaz (ADA) değerleri sağlıklı gönüllülerden farklı olduğu ve ADA düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış olup bu enzim düzeylerinin antidepresan tedavilerin etkinliğinin takibinde kullanılabileceği önerilmiştir (17).

3-YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1.Örneklem seçimi

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine 01 Mart 2009 – 01 Eylül 2009 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran KHB ve KHC enfeksiyonu nedeniyle IFN tedavisi önerilen hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

- 1- On sekiz yaşından büyük olmak
- 2- Halen psikiyatrik hastalığı ya da alkol madde kullanımı olmamak
- 3- Son altı aydır IFN ya da psikotrop tedavi almamış olmak
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmadan dışlama kriterleri :

- 1-İlk değerlendirme sırasında anksiyete bozukluğu , depresyon, psikoz ya da alkol/madde kullanım bozukluğu saptanması
- 2- Son altı ay içinde psikotrop tedavi veya IFN tedavisi almış olmak
- 3- Nörolojik hastalığı bulunanlar
- 4- İleri evre organ yetmezliği bulunan hastalar
- 5- İleri yaş, işitme problemleri, demans, genel tıbbi durumun bozuk olması gibi hasta ile kooperasyonu zorlaştıran durumlar

Veri toplama araçları:

- 1-Sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özellikleri içeren hasta bilgi formu (Ek-1)
- 2-SCID-I CV: DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış görüşme formu klinik versiyonu (Ek 2)
- 3-Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (Ek 3)
- 4-Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği (Ek 4)
- 5-Bilgilendirilmiş onam formu (Ek 5)

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Etik kurulun 26 Haziran 2009 tarih ve 2009/32 sayılı kararı ekte verilmiştir (Ek-6). Selçuk

Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Destek Koordinatörlüğü tarafından '09102003' proje nolu projemize destek verildi.

Yazılı bilgilendirilmiş onam formlarını okuyup imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. İnterferon tedavisi başlanmadan önce hastalarla yüz yüze görüşülerek çalışma hakkında bilgi verildi.

3.2.Uygulama :

Bilgilendirilmiş onam alınan hastalar için sosyodemografik veri formları dolduruldu. IFN tedavisine başlamadan önce hastalara HADÖ, HDDÖ, SCID-CV uygulandı. Tedavinin 2. ve 6. haftalarında SCID-CV, HADÖ ve HDDÖ uygulamaları tekrarlandı. Literatür bilgileri doğrultusunda (35) ikinci haftada klinik olarak depresyon belirtileri olan hastalara yaşları, belirti profili, genel tıbbi durumları daha önceki psikiyatrik öyküleri göz önüne alınarak antidepressan tedavi başlandı ve IFN tedavisi devam edildi.

3.3.Biyokimyasal parametrelerin çalışılması

IFN tedavisi başlanmadan önce, tedavinin 2. ve 6.haftalarında biyokimyasal parametrelerin çalışılması için hastalardan kan örnekleri alındı. Antekubital venden alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Tüpler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar biyokimyasal işlemler gerçekleşene kadar -80 °C'de saklandı.

3.3.1.Serum total antioksidan durum ölçümü

TAOK 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (146). ABTS, ABTS⁺ radikalini oluşturmak üzere bir peroksidaz olan metmiyoglobin (HX-Fe⁺) ve H₂O₂ ile inkübe edilir. Oluşan ferrilmiyoglobin ABTS ile ABTS⁺ radikalini oluşturmak üzere reaksiyona girer. ABTS⁺ radikali kısmen stabil, mavi-yeşil renktedir. İlave edilen numunedeki antioksidanların oranına göre inhibe olan renk oluşumu spektrofotometrik ölçülür. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/L olarak verildi.

3.3.2.Serum total oksidan durum ölçümü

TOD otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (147). Örnekteki oksidanlar ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar H_2O_2 eşivalanı ($\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ equivalent/L}$) olarak verildi.

3.3.3.S100B Ölçümü

S100B sandviç ELİSA yöntemi ile ölçüldü (BioVendor kat no:RD192090100R). Test prensibinde ilk olarak, ELİSA kuyucuklarına koyulan serumdaki S100B kuyucuklardaki katı fazda bağlı bulunan anti S100B antikoru ile reaksiyona girer. Yıkamadan sonra, kuyucuklara S100B'yi işaretlemek üzere horseradish peroksidaz (HRP) ilave edildi ve ardından substrat solüsyonunun da ilavesinden sonra reaksiyon asidik solüsyon ile durduruldu. Oluşan renk 450 nm'de ELİSA cihazında okundu. Sonuçlar standart grafiğinden faydalanarak hesaplandı ve pg/ml olarak verildi.

3.3.4.BDNF Ölçümü

BDNF, sandviç ELİSA yöntemi ile Phoenix Pharmaceuticals marka ticari kit kullanılarak (kat no:EK-033-22) ölçüldü. ELİSA kuyucuklarına konulan serumdaki BDNF, kuyucuklardaki katı fazda bulunan anti BDNF antikoru ile reaksiyona girer. İnkübasyon ve yıkama işlemlerinin ardından ortama konulan biotinylated anti-BDNF kuyucuklarda tutulmuş BDNF'ye bağlanır. Yıkama sonrası Streptavidin-Horseradish Peroksidaz (SA-HRP) ve subsrat solüsyonu (TMB) ilave edilir. Enzim subsrat reaksiyonu 2N hidroklorik asit ile durdurulur. Oluşan renk ELİSA okuma cihazında 450 nm'de okundu ve standartların BDNF konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans grafiğinden hesaplanan sonuçlar pg/ml olarak verildi.

3.4. Veri toplama araçları

3.4.1. Hasta bilgi formu

Araştırmaya alınan kişilerin sosyodemografik özelliklerini, hastalıkla ilgili öykülerini tespit etmeye yönelik tarafımızca hazırlanan bir formdur.

Form hastalara ait yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleki durum, ikamet adresi ve irtibat telefonu gibi sosyodemografik bilgiler ile hepatit tipi, kullanılan IFN tipi, tedaviye eklenen diğer ilaçlar, hastanın vücut kitle indeksi, diğer tıbbi hastalıkları, psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü sağlık durumuna dair bilgileri içermekteydi (Ek1).

3.4.2. SCID-I / CV

DSM-IV eksen I ruhsal bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I), DSM IV eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, eğitimli bir görüşmeci tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (148). Yapılandırılmış görüşmeler değerlendirme sürecinin standardizasyonu ile tanının güvenilirliğinin artırılması, DSM IV tanı ölçütlerinin uygulamasını kolaylaştırması ile tanılarının geçerliliğinin artırılması için geliştirilmiştir (Ek-2).

SCID-I / CV ise değerlendirmede standardizasyonu sağlamanın bir yolu olarak, klinik değerlendirmede kullanılmak için geliştirildi. Duygudurum epizotları, psikotik ve eşlik eden belirtiler, psikotik bozuklukların ayırıcı tanısı, duygudurum bozuklukları, alkol ve diğer madde kullanım bozuklukları, anksiyete ve diğer bozukluklar olmak üzere altı modülden oluşur. First ve ark.(149) tarafından geliştirilmiş olan bu görüşme aracı dünyada yaygın kullanım alanı bulmuş, Türkçe'ye uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (150).

3.4.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton tarafından geliştirilen ve Williams (151) tarafından yapılandırılmış hale dönüştürülen bu ölçek hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer, tanı koydurmaz. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Klinisyen tarafından uygulanır. Bu

çalışmada 17 maddelik formu uygulanmıştır. Sorular yapılandırılmıştır, ancak ek sorular sorulabilir, 0 ile 4 arasında puanlar verilir. En yüksek 53 puan alır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (152)(Ek-3).

3.4.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek hastalarda anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Klinisyen tarafından uygulanır. Hem ruhsal, hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 madde içerir. Her 33 maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0 ile 4 arasında, ölçeğin toplam puanı 0 ile 56 arasında değişmektedir. 1, 2, 3, 5, 6. maddeler psişik, 4, 7,8, 9, 10, 11, 12, 13. maddeler somatik anksiyeteyi ölçmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (153,154)(Ek-4).

3.4.5. Bilgilendirilmiş onam formu

Çalışmanın başlangıcında hastaları çalışmanın dizaynı ve yapılacak uygulamalar konusunda bilgilendirmeyi amaçlayan yazılı formdur. Okur yazar olan hastaların kendisi formu okuyup imzalarırken, okur yazar olmayan hastalara form tarafımızdan okunarak onam alınmıştır (Ek-5).

3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

İstatistik analizler SPSS programının 16. (SPSS Inc) versiyonu ile yapıldı.

Tedavi öncesi, ikinci ve altıncı haftadaki HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK ve TOD değerlerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Test sonucuna göre normal dağılım gösteren değişkenler t testi ile, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon Signed Rank testi ile analiz edildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. IFN- α ' ya bağlı depresyon gelişmesinin bağımsız yordayıcılarının saptanması için ise lojistik regresyon analizi kullanıldı.

İstatistik olarak önemlilik sınırı açısından $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

01 Mart 2009- 01 Eylül 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları servisinde KHB veya KHC enfeksiyonuna yönelik IFN- α tedavisi için yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Altı aylık süre zarfında başvuran 75 hastanın 2'si çalışmaya katılmayı kabul etmedi. İki hasta MD, 1 hasta ise alkol kötüye kullanımı tanısı konulduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 70 hastadan 4'ü kontrol randevularına gelmediği ve 2'si ise hematolojik yan etkiler nedeniyle IFN tedavisi altı haftadan önce kesildiği için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 64 hastanın verileri değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 48.41 ± 12.97 yıl (min:18, mak:75) olarak saptandı. Hastaların 28'i (%43.8) erkek, 36'sı (%56.2) kadın idi. Olguların eğitim durumlarına bakıldığında 13'ünün (%20.3) okur yazar olmadığı, 43'ünün (%67.2) ilkokul mezunu, 8'inin (%12.5) lise ve yüksekokul mezunu olduğu görüldü. Hastaların 55'i (%85.9) evli olup kalan 11 (%14.1) hasta bekar ya da dul olarak yaşıyordu. Hastaların sadece 16'sı (%25) halen aktif olarak çalışmakta idi. İkametgah yerlerine göre değerlendirildiğinde hastaların 22'sinin (%34.4) şehir merkezinde, 30'unun (%46.9) ilçede, 12'sinin (%18.8) ise köyde yaşadığı görüldü (Tablo-3).

Hastaların psikiyatrik özgeçmişleri sorgulandığında 13'ünün (%20.3) geçmişte bir psikiyatrik hastalık geçirdiği, bunlardan 7'sinin (%10.9) MD tanısı aldığı öğrenildi. Olguların hiç birinde geçmişte intihar girişimi öyküsüne rastlanmadı. Hastaların 13'ünün (%20.3) soy geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu öğrenildi. Dokuz (%14.1) hastanın 18 yaşından önce annesini kaybettiği, 4 (%6.2) hastanın ise babasını kaybettiği öğrenildi (Tablo-3).

Atmış dört hastanın 30'una (%46.9) hepatit B nedeniyle, 34'üne (%53.1) hepatit C nedeniyle IFN tedavisi başlandı. Hastaların 22'si (%34.4) pegile IFN- α -2a ile, 42'si ise (%65.6) pegile IFN- α -2b ile tedavi edildi (Tablo-3).

Hastalar sigara kullanımı açısından üç gruba ayrıldılar. Otuzyedisi (%57.8) hasta daha önce hiç sigara kullanmamış, 13 (%20.3) hasta daha önce kullanıp bırakmış, 14 (%21.9) hasta ise halen kullanmaya devam etmekte idi. Halen alkol kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 54'ünün (%84.4) daha önce hiç alkol kullanmadığı, 10 hastanın ise daha önce kullanıp bıraktığı öğrenildi (Tablo-3).

Tablo-3 Olguların sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özellikleri

		n	%
Yaş ortalaması (Yıl)	48.41±12.97		(Min=17, Mak=75)
VKI ort (kg/m ²)	26.96± 4.88		(Min= 20, Mak=42)
Cinsiyet			
	Kadın	36	56.2
	Erkek	28	43.8
Medeni durum			
	Evli	55	85.9
	Bekar/dul	9	14.1
Öğrenim durumu			
	Okur yazar değil	13	20.3
	İlkokul	43	67.2
	Lise ve yüksekokul	8	12.5
İkamet			
	Şehir merkezi	22	34.3
	İlçe	30	46.9
	Köy	12	18.8
Meslek			
	Halen çalışıyor	16	25
	Halen çalışmıyor	48	75
Hepatit tipi			
	Hepatit B	34	53.1
	Hepatit C	30	46.9
IFN tipi			
	IFN-α 2a	22	34.4
	IFN-α 2b	42	65.6
Sigara kullanımı			
	Hiç yok	37	57.8
	Bırakmış	13	20.3
	Halen var	14	21.9
Alkol kullanımı			
	Hiç yok	54	84.4
	Bırakmış	10	15.6
Psikiyatrik Özgeçmiş			
	Özellik yok	51	79.7
	Depresyon	7	10.9
	Anksiyete	2	3.1
	Diğer	4	6.3
Psikiyatrik Soygeçmiş			
	Özellik yok	51	79.7
	Özellik var	13	20.3
Çocuklukta Ebeveyn yitimi			
	Yok	51	79.7
	Anne	9	14.1
	Baba	4	6.2

Tablo-4 IFN tedavisinin 0. ve 2. haftalarındaki HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerlerinin karşılaştırılması

	0.hafta Ortalama±SS	2.hafta Ortalama±SS	p değeri
HADÖ	7.81±5.36	13.58± 9.21	0.000**
HDDÖ	5.22±4.03	10.80 ±8.09	0.000*
S100B (pg/ml)	77.27±74.18	59.75±48.35	0.010**
BDNF (pg/ml)	451.27±198.72	362.82±124.06	0.005**
TAOK (mmol Trolox equivalent/L)	2.24±0.32	2.20±0.32	0.292*
TOD (µmol H₂O₂ equivalent/L)	26.93±22.99	20.24±17.25	0.062**

* = Bağımlı gruplarda t testi

** = Wilcoxon Signed Rank testi

Olguların IFN tedavisi öncesindeki ve IFN tedavisinin 2. haftasındaki HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerleri karşılaştırıldığında HADÖ, HDDÖ puan ortalamalarında IFN tedavisinin 2.haftasında anlamlı bir yükselme bulundu (p=0.000, p=0.000). S100B ve BDNF değerlerinde tedavinin 2. haftasında, tedavi öncesinde saptanan değerlere göre anlamlı azalma gözlemlendi (p<0.005). TAOK ve TOD değerlerinde de IFN tedavisinin 2. haftasında rakamsal bir azalma görüldü. Ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo-4).

Tablo-5 IFN tedavisinin 6. haftasında MD tanısı alan ve almayan olguların sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

		MD (+)	MD (-)	p değeri
Yaş ort		51.35± 12.84	47.07±12.96	0.224***
VKI ort		27.52±5.67	26.62±4.52	0.499***
Cinsiyet				
	Kadın	12 (%60)	24 (%54.5)	0.788*
	Erkek	8 (%40)	20 (%45.5)	
Medeni Durum				
	Evli	17 (%85)	38 (%86.4)	1.000*
	Bekar/dul	3 (%15)	6 (%13.6)	
Öğrenim Durum				
	Okur yazar değil	6 (%30)	7 (%15.9)	0.081*
	İlkokul	14 (%70)	29 (%65.9)	
	Lise ve yüksekokul	0 (%0)	8 (%18.2)	
İkamet				
	Şehir merkezi	6 (%30)	16 (%36.4)	0.674*
	İlçe	9 (%45)	21 (%47.7)	
	Köy	5 (%25)	7 (%15.9)	
Meslek				
	Halen çalışıyor	3 (%15)	13 (%29.5)	0.351*
	Halen çalışmıyor	17 (%85)	31 (%70.5)	
Hepatit tipi				
	Hepatit B	8 (%40)	26 (%59.1)	0.185*
	Hepatit C	12 (%60)	18 (%40.9)	
IFN tipi				
	IFN-α 2a	11 (% 55)	11 (%26.2)	0.025*
	IFN-α 2b	9 (% 45)	33 (%73.8)	
Sigara kullanımı				
	Hiç yok	11 (%55)	26 (%59.1)	0.918*
	Bırakmış	4 (%20)	9 (%20.5)	
	Halen var	5 (%25)	9 (%20.5)	
Alkol Kullanımı				
	Hiç yok	15 (%75)	39 (%88.6)	0.263*
	Bırakmış	5 (%25)	5 (%11.4)	
Psikiyatrik Özgeçmiş				
	Özellik yok	14 (% 70)	37 (%84.1)	0.314*
	Özellik var	6 (%30)	7 (%15.9)	
Psikiyatrik Soygeçmiş				
	Özellik yok	15 (%15)	36 (%81.8)	0.523*
	Özellik var	5 (%15)	8 (%18.2)	
Çocuklukta Ebeveyn yitimi				
	Yok	12 (%60)	39 (%88.6)	0.005*
	Anne	7 (%35)	2 (%4.5)	
	Baba	1 (%5)	3 (% 6.8)	

* = Fisher Exact Test ** = Ki kare Test *** = T test

IFN tedavisinin 6. haftasında hastaların 20'si (%31.25) MD tanısı aldı. MD tanısı alan hastaların yaş ortalaması 51.35 ± 12.84 , MD tanısı almayan hastaların yaş ortalaması 47.07 ± 12.96 olarak saptandı. MD tanısı alan hastalar daha ileri yaşa sahip olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.224$).

MD tanısı alan hastaların 12'si (%60) kadın, 8'i (%40) erkekti. Eğitim durumlarına bakıldığında MD tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun (%81.8) hiç okur yazar olmayan veya ilkokul mezunu hastalardan oluştuğu görüldü. MD tanısı alan hastalarla MD tanısı almayan hastalar arasında cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, hepatit tipi, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-5).

MD tanısı alan hastaların %30'unda geçirilmiş psikiyatrik bir hastalık öyküsü bulunurken, MD tanısı almayanların %15.9'unda psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu bulundu. MD tanısı alan hastaların %15'inin soy geçmişinde psikiyatrik hastalık bulunurken, MD tanısı almayanların %18.2'sinde psikiyatrik hastalık bulundu. Ancak bu sonuçlar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-5).

Çocuklukta anne yitimi öyküsü MD tanısı alanlarda %35, MD tanısı almayanlarda %4.5 olup, MD tanısı alanlarda çocukluk döneminde anne yitimi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.005$) (Tablo-5).

Kullanılan IFN- α tipine bakıldığında MD tanısı alanların %55'inin IFN- α 2a, %45'inin IFN- α 2b ile tedavi edildiği görüldü. MD tanısı almayanların ise %26.2'si IFN- α 2a ile, %73.8'i IFN- α 2b ile tedavi edilmiş olup, MD tanısı alanlarda IFN- α 2a kullanımı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.025$) (Tablo-5).

Tablo-6. MD tanısı alan ve almayan olguların IFN tedavisi öncesi HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerlerinin karşılaştırılması.

	MD (+) n=20 Ortalama±SS	MD (-) n=44 Ortalama±SS	p değeri
HADÖ	12.20±5.59	5.82±3.91	0.000**
HDDÖ	7.65±4.41	4.11±3.34	0.001*
S100B (pg/ml)	93.22±80.49	70.02±70.90	0.071**
BDNF (pg/ml)	388.19±233.24	479.95±176.43	0.409**
TAOK (mmol Trolox equivalent/L)	2.23±0.35	2.25±0.31	0.786*
TOD (µmol H₂O₂ equivalent/L)	22.41±14.41	28.99±25.87	0.908**

* = t testi

** = Mann Whitney U testi

MD tanısı alan ve almayan olguların IFN tedavisi öncesi HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerlerine bakıldığında, MD tanısı alanlarda almayanlara göre IFN tedavisi öncesi HADÖ ve HDDÖ puan ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). MD tanısı alan hastaların S100B değerlerinin ortalaması, MD tanısı almayanlara göre rakamsal olarak yüksek bulunmasına rağmen, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.071$). BDNF değerlerinin ortalaması MD tanısı alanlarda almayanlara göre rakamsal olarak düşük olmasına karşın anlamlı değildi ($p=0.409$). Oksidatif stres parametrelerine bakıldığında ise MD gelişen hastalarda tedavi öncesi TAOK ve TOD düzeylerinin ortalamalarının, MD gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu ancak aradaki farkın her iki parametre için de anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$) (Tablo-6).

Tablo-7. IFN tedavi sonucu ortaya çıkan MD'ye yönelik bağımsız yordayıcıların saptanması için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları.

	B değeri	Wald değeri	p değeri
HDDÖ (Tedavi öncesi)	0.161	1.541	0.214
HADÖ (Tedavi öncesi)	0.218	5.296	0.021
IFN tipi	-2.045	5.382	0.020
Ebeveyn yitimi	1.031	2.375	0.123

İkili analizlerde anlamlı bulunan tedavi öncesi HDDÖ ve HADÖ puanları, IFN tipi ve çocukluk çağında ebeveyn yitimi, bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla lojistik regresyon analizine dahil edildi. Lojistik regresyon analizine göre sadece IFN tipi ($p= 0.020$) ve bazal HADÖ ($p= 0.021$) puanlarının IFN tedavisi sonucu ortaya çıkan MD'nin bağımsız öngörücüsü olduğu saptandı. Diğer değişkenler anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Regresyon analizinin sonuçları tablo-7'te verilmiştir.

Tablo-8. MD tanısı alan ve almayan olguların IFN tedavisinin 2. haftasındaki HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerlerinin karşılaştırılması

	MD(+) n=20 Ortalama±SS	MD (-) n= 44 Ortalama±SS	p değeri
HADÖ	23.65±8.59	9.00±4.81	0.000**
HDDÖ	20.20± 6.96	6.52±3.84	0.000*
BDNF (pg/ml)	378.91± 90.99	355.5±136.81	0.491**
S100B (pg/ml)	72.40±78.09	54.01±24.94	0.216**
TAOK (mmol Trolox equivalent/L)	2.23±0.32	2.19±0.33	0.626*
TOD (µmol H ₂ O ₂ equivalent/L)	24.31±23.37	18.40±13.78	0.491**

* = t testi

** = Mann Whitney U testi

MD tanısı alan hastaların IFN tedavisinin 2. haftasında saptanan HADÖ ve HDDÖ değerleri MD tanısı almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05). MD tanısı alan hastalarda 2.haftada saptanan S100B, BDNF, TAOK ve TOD değerlerinin ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte MD tanısı almayan hastalardan daha yüksek bulundu (p>0.05) (Tablo-8).

Tablo-9. IFN tedavisinin 2. haftasında antidepresan tedavi başlanan hastaların 2. ve 6. haftalardaki HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD değerlerinin karşılaştırılması (n=15)

	2.hafta Ortalama±SS	6.hafta Ortalama±SS	p değeri
HDDÖ	23.17±6.27	21.17±5.32	0.339*
HADÖ	25.83±8.18	23.08±5.40	0.156*
S100B (pg/ml)	78.76±89.0	108.63±120.41	0.062**
BDNF (pg/ml)	366.43±105.25	537.77±110.34	0.007*
TAOK (mmolTrolox equivalent/L)	2.25±0.42	2.35±0.4	0.599*
TOD (µmol H ₂ O ₂ equivalent/L)	32.577±26.16	41.21±50.88	0.555*

* = Bağımsız gruplarda t testi

** = Wilcoxon Signed Rank testi

IFN tedavisinin 2. haftasında klinik açıdan depresyon belirtileri olan 15 hastaya antidepresan tedavi başlandı. Antidepresan tedavi başlanan hastaların HDDÖ ve HADÖ puan ortalamalarında sayısal olarak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlemlendi ($p>0.005$). S100B, TAOK ve TOD değerlerinde ise, 6. haftada 2. haftaya göre, anlamlı olmayan bir yükselme görüldü ($p>0.005$). İkinci haftada 366.43 ± 105.25 pg/ml olarak saptanan BDNF ortalamasının 6. haftada 537.77 ± 110.34 pg/ml değerine yükseldiği ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0.007$) (Tablo-9).

5. TARTIŞMA

5.1.İnsidans:

Ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine göre bu çalışma, KHB ve KHC tanısı ile IFN alan hastalarda gelişen anksiyete ve depresyon belirtileri ile nörotrofik faktörler ve oksidatif stres parametrelerinin ilişkisini prospektif olarak inceleyen ilk çalışma olma niteliğindedir. Çalışmamızda IFN tedavisinin 6.haftasında MD gelişme oranı %31.25 olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda IFN tedavisine bağlı MD gelişme oranı yaklaşık %23 ile %45 arasında bulunmuştur (3,4,51).

Hauser ve arkadaşları (51) IFN tedavisi başlanan, 39 KHC hastasını prospektif olarak izledikleri çalışmalarında hastalara haftalık olarak Beck depresyon envanteri uygulamışlardır. IFN tedavisinin 12.haftasında hastaları DSM-IV'e göre SCID ile değerlendirmiş olup MD oranını %33 olarak bulmuşlardır. Bu oran bizim çalışmamızın sonucuna yakındır.

Horikawa ve arkadaşlarının (3), Japon toplumunda yaptıkları bir çalışmada ise IFN tedavisi başlanması planlanan 99 KHC hastası tedavi öncesinde ve 24 haftalık tedavi süresince 4 haftada bir HDDÖ ile takip edilmiş; çalışmanın sonunda hastaların 23'üne (%23.2) MD tanısı konulmuş ve MD tanısı alan hastaların %73.9'unun ilk 8 hafta içinde tanı aldığı bildirilmiştir. MD tanısı alan 23 hastadan 22'si IFN tedavisini tamamlayabilmiştir. Depresif hastaların %59.1'inde depresyon belirtileri IFN tedavisinin sonlandırılması ile sona ermiş, kalan %40.9'unda ise IFN tedavisinin kesilmesinden 12 hafta sonra iyilik hali bildirilmiştir. Bu oranın çalışmamızda bulunan orandan yüksek olması yapılandırılmış görüşme ölçeği kullanılmamasıyla ilişkili olabilir.

IFN'ye bağlı MD insidansının araştırıldığı bir başka çalışmada başlangıçta herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, 56.2 yıl yaş ortalamasına sahip 30 KHC hastası, tedavi başlangıcında ve IFN tedavisinin 12.haftasında Montgomery Asberg Depresyon Ölçüm Skalası (MADRS) ve SCID-I ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda DSM-IV'e göre MD sıklığı %40.7 bulunmuştur (155). Bu oran bizim çalışmamızın sonucundan oldukça yüksektir. Bu da örneklemin yaş ortalamasının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Görüldüğü üzere literatürlerde sıklıkla 12 haftalık izlem sonuçları bildirilmiştir. Çalışmamızda değerlendirme periyotlarının 0., 2. ve 6. haftalar olarak planlanması Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinin hastaları bu periyotlarda kontrole çağırmasına göre

ayarlanmış olup önceki yayınlardakinden farklı izlem sürelerine neden olmuştur. Süre kısıtlılığı nedeniyle bir izlem daha yapılamamış olması çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır.

5.2.Sosyodemografik Özellikler

5.2.1.Yaş: Çalışmamıza alınan olguların yaş ortalaması 48.41 ± 12.97 yıl olarak saptandı. Altıncı haftanın sonunda MD tanısı alan hastalar ile almayan hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.224$).

Doksandokuz KHC hastasının 24 haftalık IFN tedavisi süresince takip edildiği bir çalışmada 23 hastanın MD tanısı aldığı, MD tanısı alan hastaların yaş ortalamasının, MD tanısı almayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (3).

Diğer çalışmalarda IFN tedavisine bağlı MD gelişimi ile yaş arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (51,55,58,66,155).

Bizim çalışmamızın sonucunda da yaştan IFN tedavisi sonucu ortaya çıkan MD'ye yatkınlık oluşturmadığı saptandı.

5.2.2.Cinsiyet: Çalışmaya alınan olguların %56.2'si kadın, %43.8'i erkek cinsiyettedir. Çalışmamızda IFN tedavisinin 6. haftasında MD tanısı alan hastalar ile almayan hastalar arasında cinsiyet açısından da anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.788$).

Bu konuda literatür bulgularının sonuçları farklıdır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre kadın cinsiyetinde olmak MD'de olduğu gibi IFN'ye bağlı depresyonda da yüksek risk oluşturmaktadır (154,159). Fontana ve arkadaşları kısa belirti envanteri ile IFN- α 2b ile tedavi edilen 26 KHC hastasını, nöropsikiyatrik belirtiler açısından 24 hafta takip ettikleri prospektif çalışmada, kadın cinsiyetin, uykusuzluk, irritabilite, anksiyete ve depresyon gibi nöropsikiyatrik belirtiler açısından daha yüksek risk taşıdığını bulmuşlardır (156).

Bununla birlikte diğer birçok araştırmada ise çalışmamızın sonucuna benzer şekilde cinsiyet ile IFN'ye bağlı depresyon arasında bir ilişki bulunmamıştır (3,4,51,58,66,155).

Hormonal farklılıklar ve psikososyal stresörlerin farklılığı gibi nedenlerle kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla MD atağı görülmektedir. IFN ile ilişkili depresyonda da benzer sonuçlar beklenebilir. Ancak çalışmaların sonuçları bu görüş doğrultusunda değildir.

5.2.3. Medeni durum: Çalışmaya alınan olguların %85.9'u evli, %14.1'i dul ya da bekardı. MD tanısı alan ve almayan hastalarda medeni durum ile ilgili anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1.000$).

Çalışmamızın sonucuna benzer şekilde Horikawa ve arkadaşlarının çalışmasında evli, bekar ya da dul olmanın IFN'ye bağlı depresyona bir yatkınlık oluşturmadığı tespit edilmiştir (3). Yine bir başka çalışmada da başlangıçtaki medeni durumun depresif olanlar ile olmayanlar arasında bir fark göstermediği bulunmuştur (157). Bir çok çalışmada ise medeni durumla ilgili değişkenler kaydedilmemiştir (51,55,58,155).

Medeni durum ile duygu durum bozuklukları arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bekar bayanlar evlilere göre daha az depresyon riski taşırlarken erkekler için bu durum tam tersidir. Dul ya da boşanmış olmak ise MD gelişimi açısından daha risklidir (78).

Çalışmamızda dul ve bekar olguların sayısı az olduğu için tek bir alt grup altında birleştirilmiştir. Bu durum verilerin sonuçlarını değiştirmiş olabilir. Daha sağlıklı sonuçlara ulaşmak için daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2.4. Eğitim durumu: Çalışmamıza katılan KHC hastalarının çoğunluğu (%67.2) ilkokul mezunu, %20.3'ü hiç okula gitmemiş, %12.5'u lise veya yüksek okul mezunu idi. Bu durumda hasta popülasyonumuzun eğitim durumunun düşük olduğu söylenebilir. Bu üç grup arasında depresyon gelişen ve gelişmeyenler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamış olsa da ($p=0.081$) lise ya da yüksek okul mezunu olan 8 hastanın hiç birinde MD görülmemiştir.

Düşük eğitim düzeyinin IFN'ye bağlı depresyon için bir risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmaların (157,158) yanı sıra, ilişkisi olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (3,35).

Lise ya da yüksek okul mezunu olan hastaların hiç birinde MD gelişmemesi önemlidir. Eğitim düzeyinin düşük olması tedaviye uyumu zorlaştırarak hastalığın seyrini kötüleştirebilir, tedavilerle ilgili yan etkilerin tanınmasını ve baş edilmesini güçleştirebilir. Lise ya da yüksek okul mezunu olan hastalarda depresyon tanısı konulmamış olması hastalığın prognozu ve tedavi seyri hakkında bilgi sahibi olmaları, tedavi ile ilgili yan etkilere hazırlıklı olmaları ve baş etme yöntemlerinin daha gelişmiş olmasından kaynaklanabilir. Ancak bu sonucun genelleştirilebilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2.5. İkamet: Çalışmamıza dahil edilen olgular yerleşim yerine göre üç kategoride sınıflandırıldı. Hasta popülasyonunun %34.4'ünü şehir merkezinde yaşayanlar, %46.9'unu ilçede yaşayanlar, %18.8'ini köyde yaşayanlar teşkil etmekteydi. Depresyon tanısı alan hastalar ile almayanlar arasında yerleşim yerine göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.674$).

Kentlerde kırsal alana göre daha çok stresör mevcuttur ve kentlerde kırsal alana göre depresyon daha sık görülür . IFN'ye bağlı depresyon ile yerleşim alanı arasında bir ilişki olduğuna dair veri yoktur. Bununla birlikte kronik hastalığı olan bireylerde şehir merkezinde yaşamak kontrollere gelme ve hastalığın takibi açısından kolaylık oluşturabilir.

5.2.6. Meslek: Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması yüksekti bu nedenle çalışmaya katılan hastaların önemli bir kısmı emekli idi. Kadın hastaların ise önemli bir kısmı ev kadını idi. Çalışmaya katılan hastaların sadece %25'i halen aktif olarak çalışmaktaydılar. Depresyon tanısı alan ve almayan hastalar arasında halen çalışıyor olmak ile çalışmıyor olmak arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı ($p=0.351$).

NCS verilerine göre major depresif dönem oranı, işsizlerde çalışanlara göre üç kat daha fazladır. Medeni durumda olduğu gibi işsizliğin ya da çalışmamanın MD için bir neden mi sonuç mu olduğu açık değildir. Bizim hasta popülasyonumuzda IFN tedavisi öncesinde depresyon belirtileri yoktu ancak kronik hepatit nedeniyle çalışma durumları etkilenmiş olabilir.

5.2.7. Çocukluk çağında ebeveyn kaybı: Çalışmamıza dahil olan hastaların çocukluk çağında anne ya da baba kaybı olup olmadığı soruldu. Onsekiz yaşından önce anne kaybı olan hasta sayısı 9 (%14.1), baba kaybı olan hasta sayısı 4 (%6.2) olarak belirlendi. Depresyon gelişen hastalarda anne kaybı oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.005$).

Erken yaşta yaşanan zorluklar kişinin yaşamı boyunca sürececek kalıcı etkiler bırakır. Hayvan modeli çalışmaları, erken yaşlardaki ağır stres sonucunda kalıcı nöroendokrin değişiklikler ve davranışsal tepkilerin ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Anne kaybı erken yaşta yaşanabilecek en ağır streslerdendir. Hayvan çalışmalarında kısa süreli bile olsa anne yoksunluğunun, yaşamın ileri dönemlerinde strese yanıtı değiştirebildiği ve depresyona yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (78).

Onbir yaşından önce ayrılma ya da ölüm ile anne kaybı olması ileri yaşamda depresyon gelişimi açısından risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Psikotik özellikli depresyon saptanan bireylerde erken çocukluk çağında anne kaybı %10 olarak bildirilmiştir (78). Çalışmamızda da klasik bilgiler ile uyumlu olarak çocukluk çağı anne kaybı MD tanısı alan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çocukluk çağında anne kaybı olan hastalar IFN ve farklı maddelerin depresyojenik etkilerine karşı daha hassas olabilirler.

5.3. Hastalıkla ilgili özellikler

5.3.1. Psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş: MD tanısı alan ve almayan hastalar arasında psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.314$, $p=0.523$).

Geçmişte depresyon atağı geçirmiş olanların hiç geçirmemiş olanlara göre depresyon atağı geçirme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. MD atağı geçiren hastaların % 50'si ilerleyen dönemde tekrar depresif atak geçirmektedirler. Depresyon hastalarının yakınları da normal popülasyona göre duygudurum bozuklukları açısından daha yüksek risk taşırlar (78). Bu bilgiler ışığında daha öncesinde depresyon atağı geçirmiş olan hastaların IFN'ye bağlı depresyon açısından daha yüksek risk taşıdıkları söylenebilir ancak literatürdeki bir çalışma hariç bu konuda destekleyici veri yoktur. IFN tedavisi alan, 71 KHC hastasının 1 yıllık izlemi yapılmış. Çalışmanın sonuçlarında geçmişteki psikiyatrik tedavi öyküsünün IFN'ye bağlı depresyona yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür (159).

Bununla birlikte diğer araştırmacılar IFN ile ilişkili depresyon ile psikiyatrik tedavi öyküsü arasında ilişki saptamamışlardır (38,51). Çalışmamızda IFN'ye bağlı depresyon ile psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş arasında bir ilişki bulunmaması örneklem sayısının yetersizliği ve izlem süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir.

5.3.2. Sigara ve alkol kullanımı: Çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın hiç birinde alkol kullanımı yoktu ancak %21.9'u sigara kullanmakta idi. Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da TAOK ve TOD düzeylerini etkilediği ileri sürülen sigara kullanımının dışlama ölçütü olarak alınmamasıdır. Sigara kullanımı da dışlama ölçütü olarak kabul edildiğinde çalışma örnekleminin daha da az kişiden oluşacak olması sigara kullanan kişileri çalışmaya dahil etmemize neden olmuştur.

Çalışmamızın sonucunda sigara, alkol ve madde kullanım örüntüsü ile IFN'ye bağlı depresyon arasında bir ilişki tespit edilmedi. Yapılan çalışmalarda sigara, alkol ve madde kullanımı ile IFN'ye bağlı gelişen MD arasında ilişki bulunmamıştır (51,156). Bulgularımız yayınlarla uyumludur.

5.3.3. Hepatit tipi: Çalışmamıza dahil edilen hastaların %53.1'i hepatit B nedeniyle, %46.9'u hepatit C nedeniyle IFN tedavisi aldılar. MD tanısı alan ve almayan hastalar arasında hepatit tipi yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.185$).

Otuzsekiz KHC hastası, 36 KHB hastası ve 58 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada KHC hastalarının IFN'ye bağlı depresif belirtilere KHB hastalarından daha yatkın

olduğunu göstermektedir (160). Bu durum HCV ile enfekte hastalarda serotonerjik sistem disfonksiyonu olması ile açıklanmaktadır. HCV ile enfekte bireylerde olduğu öne sürülen serotonerjik yetersizliğin KHC hastalarını depresyona IFN- α verilen malign melanom, renal hücreli kanser ve KHB enfeksiyonu hastalarından daha yatkın kıldığı öne sürülmüştür (159).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da IFN tedavisi verilmeyen KHC ve KHB hastaları ekstra hepatik yan etkilerin sıklığı açısından karşılaştırılmış, KHC hastalarında anksiyete ve depresyon belirtilerinin belirgin olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (161).

Aşısı olmaması nedeniyle HCV enfeksiyonu toplumda daha fazla korkuya neden olabilir ve hastalar damgalanmış hissedebilirler. Hastalar hastalığı çevresindekilere bulaştırmamak için sosyal ortamlarda bulunmaktan daha fazla kaçınabilir. Sosyal ortamlara girmeme ve işlevselliğin azalması depresif belirtilerin gelişimini kolaylaştırabilir. Bununla birlikte KHC hastalarında depresyonu kolaylaştıracak nitelikte serotonerjik azalma olduğu da öne sürülmüştür. Bütün bunlar KHC hastalarında MD gelişme riskini artırabilir.

Çalışmamızda MD tanısı alan ve almayan hastalar arasında hepatit tipi yönünden bir fark bulunmadı.

5.3.4. IFN tipi, dozu ve kullanım şekli:

Peg-IFN'ler daha yüksek kalıcı virolojik yanıt oranı ve daha düşük yan etki insidansına neden olurlar. Yapılan bir çalışmada 1121 KHC hastası üç gruba randomize edilmiş. Sırasıyla peg IFN- α 2a+ribavirin, peg IFN- α 2a + plasebo ve IFN- α 2b + ribavirin alan hasta gruplarında depresyon oranları %22, %20 ve %30 olarak saptanmış olup bu çalışma ile pegile formların depresyojenik etkisinin az olduğunu önermişlerdir (164).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastaların tedavilerinin hepatit tipi ve hastaların genel sağlık durumu gözetilerek farklı ayarlanması ve farklı IFN tiplerinin kullanılması nedeniyle IFN dozu analiz edilmedi. Tüm hastalara IFN tedavisi SC olarak uygulandı.

Bir çalışmada da IFN- α 'nın farklı tiplerinin de farklı sıklık ve şiddette depresif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmaya göre IFN- α 2b en şiddetli depresif belirtilere ve en sık intihar düşüncelerine neden olan ajan olarak tanımlanmıştır (42).

Çalışmamızda pegile IFN- α 2a kullanımının, pegile IFN- α 2b'ye göre depresyon gelişimi ile daha fazla ilişkili bulunması yöntem ve örneklem farklılığı ile ilişkili olabilir.

5.3.5. IFN tedavisi öncesi anksiyete ve depresyon skorları: Çalışmaya alınan tüm olguların IFN tedavisinin 2.haftasında saptanan HADÖ ve HDDÖ puan ortalamaları IFN tedavisi öncesindeki değerlere göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.000$, $p=0.000$). Depresyon gelişen hastalarda ise tedavi öncesi HADÖ ve HDDÖ puan ortalamaları, gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000$, $p=0.001$).

Çalışmamızın sonucuna benzer olarak yapılan çalışmalarda da IFN'ye bağlı depresyon gelişen hastalarda tedavi öncesi yüksek anksiyete ve depresyon skorları bulunmuştur (51,55,58,156).

Anksiyete belirtileri ve depresif belirtiler hastaların/klinisyenlerin doldurduğu ölçeklerle ya da kısa bir psikiyatrik görüşme ile kolaylıkla belirlenip, diğer risk faktörleri de değerlendirilerek gerekli tedbirler zamanında alınabilir. Tedavi başlangıcında anksiyete ve depresyon belirtileri olan hastalar daha erken dönemde psikiyatri polikliniğine yönlendirilmelidir.

5.3.6.BDNF değerleri: Çalışmamızda IFN tedavisinin 2.haftasındaki BDNF düzeyi (362.82 ± 124.06) IFN tedavisi öncesi değerden (451.27 ± 198.72), anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.005$).

IFN tedavisi öncesi BDNF düzeyleri, MD tanısı alan hastalarla, almayanlar arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p=0.409$). Depresif belirtileri nedeniyle 2.haftadan sonra antidepresan tedavi başlanan 15 hastanın (%23.43) IFN tedavisinin 2. ve 6.haftasında saptanan BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında, BDNF düzeyinde anlamlı artış saptandı ($p=0.007$)

Ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine göre IFN- α 'nın BDNF üzerine etkilerini değerlendiren klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bir laboratuvar çalışmasında, Fahey ve arkadaşları IFN- α verdikleri ratların frontal korteks ve hipokampuslerinde BDNF düzeylerinde artış saptamadıklarını bildirmişlerdir (165). MS hastalarında yapılan bir çalışmada ise IFN- β 'nin BDNF ekspresyonunu upregule ettiği gösterilmiştir (166). Bu nedenle bulgularımızı MD hastalarında yapılan çalışmalar ışığında değerlendirdik.

BDNF ile depresyon arasındaki ilişkiye dair veriler son zamanlarda giderek artmaktadır. Tedavi almamış MD hastalarında BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunduğunu ve BDNF düzeyinin antidepresan tedavi ile düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (11,12, 119). Çalışmamızda da antidepresan tedavi alan hastalarda BDNF düzeylerindeki anlamlı artış bu görüşü desteklemektedir.

Yuluğ ve arkadaşlarının son dönemde yayınlanan BDNF ile ilgili derlemesinde BDNF düzeyleri düşük bireylerin depresyona yatkınlıklarının olabileceği öne sürülmüştür (107). Bizde çalışmamızda IFN tedavisi nedeniyle depresyona aday bireylerde tedavi öncesi BDNF düzeylerinin IFN ile ilişkili depresyona yatkınlık oluşturup oluşturmadığını inceledik ancak böyle bir ilişki saptamadık. BDNF ve diğer parametrelerin çalışılması için alınan kan örneklerinin belirli saatlerde alınamamış olması değerlerimizi etkilemiş olabilir. Bu konuda daha büyük hasta gruplarında , daha standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BDNF düzeylerinin tedavi başlangıcı ile 2.hafta arasında düşüş göstermesi önemli bir bulgudur. Bu bulgu IFN'nin depresif belirtilere yol açmasında şimdiye kadar suçlanan faktörlerle birlikte BDNF üzerine oluşturduğu etkinin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

5.3.7. S100B değerleri: Olguların tamamında IFN tedavi öncesi S100B değerlerinde IFN tedavisinin 2. haftasına göre anlamlı bir düşme görüldü ($p=0.010$).

Literatür bilgilerini gözden geçirdiğimizde IFN- α 'nın S100B proteini üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak IFN- β ile tedavi edilen primer progresif multipl sklerozlu (PPMS) hastalarda S100B düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, S100B düzeyinin hastalığın klinik bulguları ile ilişki göstermediği ve IFN- β 'nin S100B üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (162). IFN tedavisinin 2. haftasında S100B düzeyinin bazal değerlere göre azalma göstermesi bize IFN tedavisi etkisi ile ortaya çıkan MD patogeneğinde, serotonerjik nöronların önemli bir nörotrofik faktörü olduğu kabul edilen S100B'nin etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Depresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında IFN tedavisi öncesi S100B değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ancak BDNF'den farklı olarak depresif hastalarda tedavi öncesi S100B değerleri daha yüksek bulundu ($p=0.071$). Çalışmamızda tedavi öncesi S100B düzeylerinin IFN ile ilişkili MD'nin bir yordayıcısı olmadığı saptandı.

Depresyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda IFN tedavisinin 2.haftasında saptanan S100B değerleri karşılaştırıldığında depresif bireylerde S100B düzeyleri daha yüksekti ancak fark anlamlı değildi ($p=0.216$). S100B IFN'nin oluşturduğu nörodejeneratif etkileri baskılamak amacıyla kompanseuar olarak yükseliyor olabilir ancak iki haftalık bir süre bu kompanzasyon mekanizmasının tamamlanması için yeterli bir süre olmayabilir.

Çalışmamızın bir sonraki aşamasında 2.haftada depresif belirtileri nedeniyle antidepresan tedavi başlanan 15 hastanın 2. ve 6. haftalarda ölçülen S100B düzeylerini karşılaştırdık. S100B düzeyinde artış vardı ancak anlamlı değildi ($p=0.062$).

Almanya'dan Arolt ve ark.larının yaptığı çalışmada 25 MD hastasının antidepresan tedavi öncesi S100B değerleri 25 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Depresyonlu hastalarda S100B düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olup, S100B düzeylerinin antidepresan yanıtla da pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (140).

Yapılan başka bir çalışmada 18 MD'li hastada antidepresan tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra S100B düzeyleri ile olay ilişkili potansiyelleri (ERP) birlikte değerlendirilmiş. Depresif hastaların bazal ve tedavi sonrası S100B değerleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş. Tedavi sonrasında S100B artışına paralel olarak ERP'nin normalize olduğu, hem ERP hem de S100B yanıtının tedaviye cevapla ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda antidepresan tedavi alan hastaların S100B değerlerindeki artış bu iki çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

BDNF ve S100B serotonerjik nöronların en kuvvetli nörotrofik faktörleridir. BDNF ve S100B proteinlerinin fetal rat raphe ve hipokampal glial hücre kültürleri üzerindeki trofik etkilerini ve karşılıklı etkileşimlerini değerlendirmeyi amaçlayan bir diğer çalışmada (163), BDNF'ye maruz bırakılan hücre kültürlerinde, glial hücreler içinde ve çevresinde S100B artışı olduğu yani BDNF'nin glial hücrelerden S100B salınımını stimüle ettiği, BDNF'nin nöron gövdesinin büyümesinde, S100B'nin ise aksonal uzamada etkili olduğu ancak aynı anda ortamda bulunmalarının sinerjistik etki oluşturmadığı bulunmuştur. Bu veriler ışığında BDNF ve S100B'nin nöronal büyüme ve maturasyondaki ardışık olaylarda etkili oldukları öne sürülmüştür. Çalışmamızda bazı analizlerde BDNF ve S100B düzeylerindeki azalma ve artışların paralellik göstermesi bize bu iki nörotrofik faktörün sadece benzer görevlere sahip olmaktan daha öte karşılıklı etkileşim içinde çalışıyor olabileceğini düşündürmüştür.

5.3.8.TAOK ve TOD değerleri : Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur.

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu nedenle kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan

kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır. Biz de IFN'ye bağlı depresyonun oksidatif stresle ilişkisini araştırmak için Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metotlar olarak kabul edilen yöntemlerle total antioksidan ve total oksidan kapasite çalıştık.

Çalışmamızın sonucunda IFN tedavisi öncesinde ve tedavinin 2.haftasında TAOK değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.292$). Benzer olarak TOD değerlerinde de 0. ve 2. haftalar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.062$). Bu bulgudan yola çıkarak IFN tedavisinin oksidan antioksidan dengede belirgin bir bozulmaya neden olmadığı söylenebilir.

Depresyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda IFN tedavi öncesi TAOK ve TOD değerleri karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.786$, $p=0.908$). Bu durumda TAOK ve TOD düzeylerinin IFN'ye bağlı depresyonu öngörmediği söylenebilir.

Tedavinin ikinci haftasında antidepresan tedavi alan hastaların 2. ve 6. hafta TAOK ve TOD değerlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir değişiklik saptanmadı. (sırasıyla $p=0.599$, $p=0.555$).

Bulgularımıza göre oksidatif stres parametrelerinde anlamlı bir değişiklik olmaması IFN'ye bağlı psikiyatrik yan etkilerin oksidatif dengenin bozulmasından ziyade farklı mekanizmalarla ilişkili olabileceğini gösterebilir.

MD'nin patogenezinde oksidatif stresin rolü olabileceğini öne süren çalışmalar (16,17) tekrar göz önüne alındığında bu konuda yapılacak daha geniş çaplı ve oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek sigara kullanımı gibi değişkenlerin dışlanabildiği büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

IFN'ye bağlı depresyonun öngörücülerini belirlemeye yönelik yapılan ikili analizlerde anlamlı bulunan tedavi öncesi HDDÖ, HADÖ değerleri ile IFN- α tipi ve ebeveyn kaybı lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, bağımsız öngörücü değişkenlerin IFN- α tipi ($p=0.020$) ve tedavi öncesi HADÖ değeri ($p=0.021$) olduğu bulundu. Buna göre IFN'ye bağlı depresyon açısından risk taşıyan hastaları belirlemede en önemli yöntem pahalı tahlil ve tetkiklerden ziyade hasta ile bire bir görüşme ve değerlendirmedir. Burada bir kez daha konsültasyon liyezon psikiyatrisinin önemi ortaya çıkmaktadır.

6.ÖZET

İnterferon tedavisi sonucu gelişen depresyon ile oksidatif stres ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi

Bu çalışmada IFN tedavisi sonucu gelişen MD ile sosyodemografik özellikler, nörotrofik faktörler ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmanın örnekleme Mart 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran ve IFN tedavisi başlanması önerilen 34 KHB ve 30 KHC hastasından oluştu. Çalışmaya alınan hastalara araştırma konusunda bilgi verildi. Bilgilendirilmiş onam alınan hastalara sosyodemografik veri formları dolduruldu. Hastalarla IFN tedavisi başlanmadan, tedavinin 2. ve 6. haftasında yüz yüze görüşülerek SCID-I / CV , HADÖ ve HDDÖ uygulandı. Tedavi öncesinde ve tedavinin 2. haftasında tüm hastalardan , 6.haftada ise sadece MD tanısı alan hastalardan biyokimyasal parametreler için kan örneği alındı.

Çalışmamız sonucunda 8'i KHB, 12'si KHC olan toplam 20 hastaya (%31.25) MD tanısı konuldu. Sosyodemografik ve klinik özelliklere bakıldığında IFN tedavisi sonucu gelişen MD ile tedavi öncesi HADÖ (p=0.000) ve HDDÖ (p=0.001), IFN tipi (p=0.025) ve çocukluk çağında anne yitimi (p=0.005) arasında anlamlı ilişki bulundu. Yapılan regresyon analizi sonucunda bu değişkenlerden sadece IFN tipi (p=0.020) ve tedavi öncesi HADÖ (p=0.021) değerlerinin IFN tedavisi sonucu gelişen depresyonun bağımsız öngörücüleri olduğu saptandı.

Olgulara ait tedavi öncesi HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TOD, TAOK düzeyleri 2. haftada saptanan değerler ile karşılaştırıldığında HADÖ, HDDÖ düzeylerinde anlamlı yükselme (p=0.000, p=0.000), S100B ve BDNF düzeylerinde anlamlı azalma olduğu saptandı (p=0.010, p=0.005). TOD ve TAOK düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı (p=0.292, p=0062). MD gelişen ve gelişmeyen hastalarda 2. haftada saptanan nörotrofik faktörler ve oksidatif stres parametreleri arasında da anlamlı fark bulunmadı. IFN tedavisinin 2. haftasında depresyon belirtileri görülen 15 hastaya antidepresan tedavi başlandı.

Antidepresan tedavi başlanan hastaların 2. ve 6. hafta HADÖ, HDDÖ, S100B, BDNF, TAOK, TOD düzeyleri karşılaştırıldığında HADÖ ve HDDÖ'de anlamlı olmayan bir azalma (p=0.0156, p=0.339) S100B, TAOK, TOD düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış (p=0.062, p=0.599, p=0.555), BDNF düzeyinde ise anlamlı bir yükselme saptandı (p=0.007).

Elde edilen bulgular daha önceki çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak tartışıldı.

ABSTRACT

The Relationships between the IFN Induced Depression and Neurotrophic Factors and Oxidative Stress

The aim of the study was to research the relationship between IFN induced depression and sociodemographic characteristics, neurotrophic factors and oxidative stress.

The study was conducted between March and September in 2009. Sixty four cases, thirty four with CHB and thirty with CHC, applied to the department of infection disorders and suggested to be treated with IFN, were included into the study. The subjects were first informed about the content of the study and then every patient was asked to give a written consent as the declaration of their acceptance. Face to face interviews were performed with the patients the day before treatment and at the 2nd and 6th weeks after the IFN therapy. The patients were given patient information form, SID-I/CV, HDRS and HARS respectively. Blood samples were taken for biochemical parameters from all the patients before treatment and the second week after the treatment. However, at the 6th week samples were only taken from patients with MD.

At the end of the study totally 20 patients, 8 of whom CHB and 12 of whom CHC, were diagnosed with major depression. When sociodemographic and clinical characteristics were evaluated, a significant relationship was found between the major depression developed after IFN therapy and baseline HDRS and HARS scores ($p=0.001$, $p=0.000$), the type of IFN- α ($p=0.025$) and loss of mother in childhood ($p=0.005$). At the end of regression analysis, it was determined that among these variables only the type of IFN- α ($p=0.020$) and baseline HARS scores ($p=0.021$) were the independent presciences of the IFN induced MD.

There were no significant differences between neurotrophic factors and oxidative stress parameters at the 2nd week among the patients with and without MD. Antidepressant therapy was initiated with 15 patients that have depressive symptoms at the 2nd week of the IFN therapy.

When the pretreatment levels of HDRS, HARS, S100B, BDNF, TOD, and TAOC were compared to those of after treatment at the 2nd week, it was determined that there was significant increase at HDRS AND HARS levels ($p=0.000$, $p=0.000$) while there was significant decrease on the levels of S100B and BDNF ($p=0.010$, $p=0.005$). No significant change was determined for TOD and TOAC levels ($p=0.062$, $p=0.292$).

When the 2nd and 6th week HDRS, HARS, S100B, BDNF, TOAC and TOS levels of the patients given antidepressants were compared, it was found that HDRS and HARS scores decreased insignificantly ($p=0.339$, $p=0.156$), S100B, TAOK, TOD increased insignificantly ($p=0.062$, $p=0.599$, $p=0.555$) while there was significant increase in BDNF level ($p=0.007$).

7-KAYNAKLAR

- 1- Sünbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği 2005; 181-98.
- 2- Balık İ. Kronik hepatit C’de güncel standart tedavi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği 2005; 241-248.
- 3- Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psych* 2003;25: 34– 38.
- 4- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344 :961– 966.
- 5- Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, Lok ASF, Moyer CA. Emotional distress during interferon- α -2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2002;43:378–85.
- 6- Malek-Ahmadi P and Hilsabeck RC. Neuropsychiatric Complications of Interferons: Classification, Neurochemical Bases, and Management. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:113–123.
- 7- Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004; 82:175–190.
- 8- Sen J and Belli A. S100B in Neuropathologic States: The CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007; 85:1373-80.
- 9- Maes M. Major Depression and Activation of the inflammatuar response system. Dantzer E (Edt). *Cytokines, Stres and Depression*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers 1999.
- 10- Kotan Z, Sarandol A, Eker SS, Akaya C. Depresyon , Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2009;1:22-35.
- 11- Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Lily W et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, essitolopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009;43:247-254.
- 12- Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuro- Psychoph* 2005;29:261-265.
- 13- Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disorders* 2001;66:89–93.
- 14- Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V et al. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2005;178:161–6.
- 15- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997;3-4 :92-95.
- 16- Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001;64:43-51.
- 17- Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Eren ME, Bulut M et al. Adenozine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Arch Med Res* 2007;38: 247-252.

- 18-Rizetto M. Viral Hepatitis. Brichter J, Benhaman JP, McIntyre N (Edts). Clinical Hepatology. 2nd Ed.Oxford: Oxford University Pres 1999; 827-870.
- 19- Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-1745.
- 20- Taşyaran MA. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit . 1.Baskı. İstanbul:Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007; 118-122.
- 21- WHO. Hepatitis C. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>
- 22- Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit. 1.Baskı.İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 121-128.
- 23- Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B Virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1350-1370.
- 24- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C.Hepatology 2002;36:211-8.
- 25- Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik Hepatitli Hastalarda Nöro-psikiyatrik Bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 76-82.
- 26- El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. Gastroenterology 2002;123:476-482.
- 27- Ozkan M, Corapcioglu A, Balcioğlu I, Ertekin E, Khan S, Ozdemir S, et al. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. Int J Psychiatry Med 2006; 36:283-297.
- 28- Batista N, Quarantini LC, de Almeida AG, Bressan RA, Lacerda AL, de-Oliveira IR et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30:80-82.
- 29- Ivon DM, Verma A, Dougherty KA, Batey B, Russo M, Zacks S, et al. High deferral rates and poorer treatment outcomes for HCV patients with psychiatric and substance use comorbidities. Dig Dis Sci 2007; 52:3251-3258.
- 30- Rowan PJ, Tabasi S, Abdul-Latif M, Kunik ME, El-Serag HB. Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in veterans with chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol 2004; 38:530-534.
- 31- Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. J Hepatol 2002; 36:401-407.
- 32- Balık İ, Tuncer G. Kronik Hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1350-1370.
- 33- Saltoglu N. B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 213-232.
- 34- Çelebi N. Pegilasyon teknolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit.İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005;199-212.
- 35- Raison CL, Demetrashvilli M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- α : Recognition and Management. CNS Drugs 2005 ; 19: 105–123.
- 36- Carpiniello B, Orru MG, Baita A, Pariante CM, Farci G: Mania induced by withdrawal of treatment with interferon alfa (letter). Arch Gen Psychiatry 1998; 55:88–89.
- 37- Rossi A, Renzetti D, D'Albenzio L, Gianfelice D, Kalyvoka A, Rinaldi O: Case of mania induced by withdrawal of interferon- α in a patient affected by bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2002; 56:647–648.
- 38- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones BD et al. Psychiatric complications of long term interferon alfa therapy. Arch Intern Med 1987;147:1577–80.
- 39- Adams F, Fernandez F, Mavligit G: Interferon-induced organic mental disorders associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. J Neurooncol 1988; 6:355–358.
- 40- Blalock JE, Smith EM. Human leukocyte interferon (HuIFN α): potent endorphin-like opioid activity. Biochem Biophys Res Commun 1981;101:472–8.

- 41- Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon- α with naltrexone. *Cancer Invest* 1995;13:561–6.
- 42- Malaguarnera M, Laurino A, Di Fazio I, Pistone G, Castorina M, Guccione N et al. Neuropsychiatric effects and type of IFN- α in chronic hepatitis C. *J Interf Cytok Res* 2001; 21:273–278.
- 43- Holán V, Kohno K, Minowada J. Natural human interferon- α augments interleukin-2 production by a direct action on the activated IL-2-producing T cells. *J Interferon Res* 1991; 11:319–325.
- 44- Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili M, Woolwine BJ, Nemeroff CB, Berns GS et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 2005;58:190–196.
- 45- Mendoza-Fernandez V, Andrew RD, Barajus-Lopez C. Interferon- α inhibits long-term potentiation and unmasks a long-term depression in the rat hippocampus. *Brain Res* 2000;885:14–24.
- 46- Licinio J, Kling MA, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon- α -induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998;25:30–8.
- 47- Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:11–7.
- 48- Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systematically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991;41:672–676.
- 49- Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver: A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatology* 1996; 24:38–47.
- 50- Maunder RG, Hunter JJ, Feinman SV. Interferon treatment of hepatitis C associated with symptoms of PTSD. *Psychosomatics* 1998; 39:461–464
- 51- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942– 947.
- 52- Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state [letter]. *N Engl J Med* 1999;340:1370.
- 53- Van Thiel DH, Friedlander L, De Maria N, Molloy PJ, Kania RJ, Colantoni A et al. Treatment of chronic hepatitis C in individuals with pre-existing or confounding neuropsychiatric disease. *Hepato-gastroenterol* 1998;45:328–30.
- 54- Dell'Osso L, Pini S, Maggi L, Rucci P, Del Debbio A, Carlini M et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV + patients without current or lifetime psychiatric disorders. *J Psychosom Res* 2007;62 : 349– 355.
- 55- Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C [letter]. *Am J Psychiatry* 1999;156:1120.
- 56- Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64 :708– 14.
- 57- McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity: an investigation in a trial of recombinant α -interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987;II:1175–8.
- 58- Capuron L, Ravaud A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun* 2004; 18:205–213.
- 59- Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43 :425–73.

- 60-** Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology* 2000; 152:383–389.
- 61-** Maes M, Bonaccorso S: Lower activities of serum peptidases predict higher depressive and anxiety levels following interferon- alpha-based immunotherapy in patients with hepatitis C. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109:126–131.
- 62-** Gochee PA, Powell EE, Purdie DM, Pandeya N, Kelemen L, Shorthouse C et al. Association between apolipoprotein E ε4 and neuropsychiatric symptoms during interferon α treatment for chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2004; 45:49–57.
- 63-** Myint AM, Schwarz M, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 2009;24:55-68.
- 64-** Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, Fujihara N, Oishi R: Repeated interferon-α administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res* 1997; 747:348–351
- 65-** Robaey G, De Bie J, Wichers MC, Bruckers L, Nevens F, Michielsen P et al. Early prediction of major depression in chronic hepatitis C patients during peg-interferon alfa 2b treatment by assesment of vegetative depressive symptoms after four weeks. *World J Gastroenterol* 2007;21: 5736-5740.
- 66-** Capuron, L, Gunnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol* 2002;26: 643–652.
- 67-** Islam M, Frye RF, Richards TJ, Sbeitan I, Donnelly SS, Glue P et al. Differential effect of IFN-α2b on the cytochrome P450 enzyme system: a potential basis of IFN toxicity and its modulation by other drugs. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2480–2487.
- 68-** Asnis GM, De La Garza R. Interferon induced depression: Strategies in treatment. *Prog Neuro-Psychoph* 2005;29: 808 – 818.
- 69-** Weiss K. Safety profile of interferon-α therapy. *Semin Oncol* 1998;25:9–13.
- 70-** Soykan A, Kumbasar H, Mete HE. Ek tıbbi hastalığı olan depresyon hastalarında antidepressan kullanımı.Yazıcı O,Oral ET, Vahip S (Editörler) *Depresyon sağaltım klavuzu kaynak kitabı. Türkiye psikiyatri derneği yayınları* 2008
- 71-** Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-α-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091–9.
- 72-** Asnis, GM, De la Garza R, Kohn SR, Reinus JF, Henderson M, Shah J. IFN-induced depression: a role for NSAIDs. *Psychopharmacology Bull* 2003;37: 29– 50.
- 73-** De La Garza R, Fabrizio KR, Radoi GE, Vlad T, Asnis GM. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to reward behavior and corticosterone release. *Behav. Brain Res* 2004; 149:77–85.
- 74-** De La Garza R, Asnis GM, Fabrizio KR, Pedrosa E. Acute diclofenac treatment attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to basic reward behavior and HPA axis activation in rats. *Psychopharmacology* 2005;179: 356– 365.
- 75-** Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum. Dis. Clin. North Am* 2004; 30:237– 255.
- 76-** Öztürk O: Ruh sağlığı ve bozuklukları. 9.basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2002.
- 77-** Köroğlu E.Major Depresyon. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). *Psikiyatri temel Kitabı. 2. baskı.*Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayınevi 2007.
- 78-** Vahip S,Yazıcı O, Akdemir A, Bozkurt A. Duygudurum Bozuklukları. Sadock BJ, Sadock VA(Edts). Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri editörleri). Güneş Kitabevi 2005.
- 79-** Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2.baskı. Konya: 1999

- 80- Elbert M, Loosen P.T, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Birsöz S, Karaman T (Çevirenler) Ankara Günes Kitapevi 2003;467-484., 290-298.
- 81- Olga JG Schiepers Marieke C, Michael Maes. Cytokines and major depression. Review article Prog Neuro-Psychoph 2005;29: 201– 217).
- 82- Singh JB, Quiroz JA, Gould TD, Zarate CA, Manji HK. Molecular and cellular neurobiology of severe mood disorders. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Edts). Textbook of Mood Disorders. 1. Edt. London: American Psychiatric Publishing Inc 2006;197–218.
- 83- Tuğlu C, Kara SH. Depresyon ,sitokinler ve bağışıklık sistemi. Klin Psikofarmakol Bul 2003;13:142-150.
- 84- West DV, Maes M. Activation of the inflamatuar response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. Neuroendocrinol Lett 1999;20:11-17.
- 85- Hayley S, Poulter MO, Meralı Z, Anımsan H. Review. The pathogenesis of clinical depression: Stressor and cytokin induced alterations of neuroplasticity. Neuroscience 2005;135: 659–678
- 86- Leonard BE. The immune system depression and the action of antidepressants. Prog Neuro-Psychoph 2001;25: 767-780.
- 87- Misener VL, Gomez L, Wigg KG, Luce P, King N, Kiss E et al. Cytokine Genes *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL6*, *IL1RN* and *IL10*, and Childhood-Onset Mood Disorders. Neuropsychobiology 2008;58:71–80.
- 88- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M: The dexametasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1193 -1204.
- 89- Risch SC, Janowsky DS. Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in melancholia. Michels R (Edt) 3. Cilt: Philadelphia:JB Lippincott Company 1990
- 90- Köroğlu E: Psikonozoloji tanımlayıcı klinik psikiyatri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2004; 254- 258 .
- 91- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1 year follow-up. J Clin Psychiatry 2004;65:492-9.
- 92- Fu CH, Williams CH, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event related functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 2004;61:877-89.
- 93- Ball WA, Whybrow PC. Biology of depression and mania. Curr Opin Psychiatr 1993;6: 27- 34 .
- 94- Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, Biurrun G, Kampen M et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:12796–12801.
- 95- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive like behavior. Behav Pharmacol 2007;18:391–418.
- 96- Beck J. Bilişsel terapi temel ilkeler ve ötesi. Şahin NH (Çeviren) 1.baskı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları 2001.
- 97- Overmier and Seligman. J.Comp Physiol Psychol 1967;63:28-33.
- 98- Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. Duygudurum Dizisi 2001;6:283-7.
- 99- Göka E. Varoluşcu yaklaşıma göre depresyon ve tedavisi. Bekaroğlu M (Editör) Depresyon-III. Anadolu Psikiyatri Günleri. Trabzon: Karadeniz Ruh Sağlığı Derneği Yay 1995;255-66.
- 100- Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y (çevirenler) 2.Baskı. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık 2003.

- 101-** Nierenberg A.A, Susman N, Trivedi M Depresyonda Depresmenin Yönetimi Kırılı S.,Sivrioglu Y.(çevirenler) 2. Baskı. Bursa: P&S 2003; 1-12.
- 102-** Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. Köroğlu E (çeviren). Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2001;152-153.
- 103-** Sala M, Perez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC et al. Stres and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:393–405.
- 104-** Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive like behavior. *Behav Pharmacol* 2007;18:391–418.
- 105-** Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:481–490.
- 106-** Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klin Psikofarmakol Bul* 2007; 17:100–110.
- 107-** Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. ve ark. Brain-derived neurotrophic factor, stres and depression: A minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78:267–269.
- 108-** Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors* 2004;22:123-131.
- 109-** Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8074–7.
- 110-** Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 53–62.
- 111-** Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci* 2001;21:6718–6731.
- 112-** Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 2001;21:6706–6717.
- 113-** Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress alters the express of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;15: 1768–1777.
- 114-** Barrientos R, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation induced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience* 2003; 121: 847– 853.
- 115-** Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–61.
- 116-** Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 703–70.
- 117-** Coppell AL, Pei Q, Zetterstrom TS. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44: 903–10.
- 118-** Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104–9110.

- 119-** Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koiken K, Komatsu N, Kumakiri C et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry* 2003; 54, 70- 75.
- 120-** Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B,Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002;43:1173–1179.
- 121-** Tsai SJ. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? *Med Hypotheses* 2004;62:19–22.
- 122-** Rosaria Donato. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins. *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551.
- 123-** Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res Tech* 2003; 60 : 614-32 .
- 124-** Winningham-Major F, Staecker JL, Barge SW, Coat S, Van Eldik LJ. Neurite expansion and neuronal survival activities of recombinant S100B protein that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol* 1989 ; 109: 3063-3071.
- 125-** Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-142.
- 126-** Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battajlia G, D' Alimonte I, D' Onafrio M et al. Activation of A₁Adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia* 1999; 27: 275-281.
- 127-** Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem* 2002; 48: 2097-104.
- 128-** Hu J, Van Eldik LJ. S100 beta induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide dependent pathway. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1313: 239-45.
- 129-** Li Y, Berger SW, Liu L, Mrak RE, Griffin WST. S100B induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem* 2000; 74: 143-150.
- 130-** Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2001; 49: 502-6.
- 131-** Griffin WST, Stanley LC, Ling L, White L, Macleod W, Perrot LJ, White CL III, Araoz C. Brain IL-1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:7611–7615.
- 132-** Griffin WS, Yeralan O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR et al. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100 beta in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem* 1995;65:228–233
- 133-** Passel R, Schlooz WA, Lamers KJ, Lemmens WA, Rotteveel JJ. S100B protein, glia and Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:15–19.
- 134-** Schmitt A, Bertsch T, Henning U, Tost H, Klimke A, Henn FA et al. Increased serum S100B in elderly, chronic schizophrenic patients: negative correlation with deficit symptoms. *Schizophr Res* 2005;80:305–313.
- 135-** Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:13290–5.
- 136-** Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, Almeida LMV, Nardin P. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007; 41:523–9
- 137-** Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, et al. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharm* 2002;12:269–72.
- 138-** Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport* 2002;13:1675–8.

- 139-** Dietrich DE, Hauser U, Peters M, Zhang Y, Wiesmann M, Hasselmann M, et al. Target evaluation processing and serum levels of nerve tissue protein S100B in patients with remitted major depression. *Neurosci Lett* 2004;354:69–73.
- 140-** Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Kirchner H, Rothermundt M. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:235–239.
- 141-** Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997;3-4:92-95.
- 142-** Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri 1995;5:1-3
- 143-** Halliwell B, Dizdaroglu M: Free radicals and the oxidant/antioxidant balance J. *Free Radical Res* 1992;16:75–87.
- 144-** Cadet J L. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview, *Int J Neurosci* 1988; 40:13-18.
- 145-** Kuloğlu M, Ustundağ B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan E, Cankılınc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem and Funct.* 2002;20:171-175.
- 146-** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37: 277-85.
- 147-** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
- 148-** Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994
- 149-** First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV) Washington D.C. American Psychiatric Press 1997.
- 150-** Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E, DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12 : 233-236.
- 151-** Williams BW: A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45:742-747 .
- 152-** Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-259.
- 153-** Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-55
- 154-** Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yol aç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri dergisi* 1998;9:114-117
- 155-** Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon- α in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72 (3):237–41.
- 156-** Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, et al. Emotional distress during interferon- α -2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2002;43 (5):378–85.
- 157-** Fontana RJ, Kronfol Z, Lindsay KL, Bieliauskas LA, Padmanabhan L, Madrugue CB et al. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1–10.

- 158-** Santos RM, Quevedo CD, Castellvi P, Navinem R, Miquel M, Masnou H et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon alpha 2a and ribavirin treatment in patient with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 27:257–265.
- 159-** Gohier B, Goeb J, Rannou-Dubas K, et al. Hepatitis C, α interferon, anxiety and depression disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003;4 (3):115–8.
- 160-** Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic viral hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002;20:284–288.
- 161-** Kadiroglu AK, Göral V, Şit D, Çelik M, Yılmaz E. Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda ekstrahepatik bulguların prevalansının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:621-626.
- 162-** Lim ET, Petzold A, Leary SM, Atman DR, Keir G, Thompson EJ et al. Serum S100B in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1a. *J Neg Results Bio Med* 2004;3:4-7
- 163-** Nishi M, Kawata M, Azmitia E.C. Trophic interactions between brain-derived neurotrophic factor and S100b on cultured serotonergic neurons. *Brain Res* 2000; 868:113–118.
- 164-** Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- 165-** Fahey B, Hickey B, Kelleher D, O’Dwyer AM, O’Mara S. The widely-used anti-viral drug interferon-alpha induces depressive- and anxiogenic-like effects in healthy rats. *Behav Brain Res* 2007;182: 80–87.
- 166-** Azoulay D, Fainberg KM, Urshansky N, Fahoum F, Karni A. Interferon- β therapy up-regulates BDNF secretion from PBMCs of MS patients through a CD40-dependent mechanism. *Journal of Neuroimmunol* 2009;211:114–119.

8.EKLER

EK 1

HASTA BİLGİ FORMU

- 1-İsim :
2-Dosya no ve tlf no :
3-Yaş :
4-Cinsiyet : 1-Erkek 2-Kadın
5-İkamet : 1-Şehir merkezi 2-İlçe 3-Köy
6-Medeni durum : 1-Bekar 2-Evli 3-Dul
7-Öğrenim durumu : 1-Okur-yazar değil 2- İlkokul mezunu
3-Lise mezunu 4-Yüksekokul
8-Meslek : 1-Çalışıyor 2-İşsiz 3-Emekli 4-Malulen emekli
9-Tanı : 1-Hepatit B 2-Hepatit C
- 10-Psikiyatrik tedavi öyküsü : 1-Var 0-Yok Varsa nedir.....
11-İntihar girişimi öyküsü : 1-Var 0-Yok Varsa kaç kere.....
12-Çocuklukta ebeveyn yitimi : 1-Var 0-Yok Varsa hangisi.....
13-Alkol-madde kullanımı : 1-Halen var 2-Bırakmış 0-Hiç yok
14-Sigara kullanımı : 1-Halen var 2-Bırakmış 0-Hiç yok
15-Ailede psikiyatrik hastalık : 1-Birinci derece akrabada 2-İkinci dererce akrabada 0-Yok
16-BMI :
17-Kolesterol düzeyi :
18-LDL düzeyi :
19-IFN tipi :
20-IFN dozu :
21-Daha önce IFNkullandı mı : 1-Evet 0-Hayır
22-Daha önce IFN kullandıysa psikiyatrik tedavi :1-Evet 0-Hayır
23-TSH :
24-Free T3 : Free T4:
25-Hb düzeyi :
- 26-HAM-D-0.hafta :
27-HAM-D-4.hafta :
28-HAM-D-8.hafta :
29-HAM-A 0.hafta :
30-HAM-A 4.hafta :
31-HAM-A 8.hafta :
32- SCID 4.hft : 1-Evet 0-Hayır
33- SCID 8.hft : 1-Evet 0-Hayır

EK 2

SCID-I /CV DUYGUDURUM EPİZOTLARI

MAJÖR DEPRESİF EPİZOD

Şimdi size ruhsal durumunuz hakkında bazı sorular soracağım.

A1

Geçen ay içinde

Kendinizi, günlerin çoğunda, yaklaşık gün boyu üzgün, karamsar, hüzünlü yada çökkün hissettiğiniz bir dönem oldu mu? Bu durum neye benziyordu?

Evetse: Ne kadar sürdü? (En az iki hafta sürdü mü?)

A2

Genellikle yapmaktan hoşlandığınız şeylere karşı ilginizde azalma yada zevk almama oldu mu?

Evetse: Hemen her gün müydü? Ne kadar sürdü? (En az iki hafta sürdü mü?)

MAJÖR DEFRESİF EPİZOD İÇİN ÖLÇÜTLER

NOT: B ölçütü (yani mikst epizod için ölçütleri karşılamaz) SCID'e dahil edilmemiştir.

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (yada daha fazlasının) bulunmuş olması;

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün yada boşlukta hisseder) yada başkalarının gözlemesi (örn. Ağlamaklı bir görüntümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı yada bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma yada artık bunlardan etsisi gibi zevk almıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi yada başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

Şu an için ne A1 nede A2 “+” ise, A1 ve A2 sorularını “HİÇ OLMUŞ MUYDU...?” cümlesi ile yeniden sorarak geçmişte Majör Depresif Epizod olup olmadığını araştırınız.

EN AZ BİR KEZ GEÇMİŞ DEPRESİF DÖNEM VARSA: Buna benzer birden fazla dönem yaşamış mıydınız? Bunların en kötüsü hangisiydi?

Ne A1 nede A2 “+” ise, sayfa 8 A16'ya gidiniz (*Manik Epizod*).

İZLEYEN SORULAR İÇİN, EN KÖTÜ 2 HAFTALIK SÜRECİ GÖZÖNÜNE ALINIZ:

Süresince [2 - HAFTALIK DÖNEM]...

A3

Kilo verdiniz ya da aldınız mı? (Ne kadar? Kilo vermek için çaba gösteriyor muydunuz?)

HAYIRSA: İştahımız nasıl? (Her zamanki iştahımız ile karşılaştırılınca iştahımız nasıl? Yemek yemede zorlanıyor musunuz? Alışılmışın üzerinde/akında mı yemek yiyorsunuz? Bu durum hemen her gün oluyor mu?)

A4

Uykunuz nasıl? (Uykuya dalma güçlüğünüz, gece sık sık uyanmanız, uykuyu sürdürme güçlüğünüz, çok erken uyanmanız YA DA aşırı uyku uyumanız var mı? Normal uykunuz ile karşılaştırıldığında gecede kaç saat uyuyorsunuz? Bu durum hemen her gece oluyor mu?)

A5

Rahat oturamayacak kadar huzursuz ve rahatsız mısınız? (Bu durum diğer insanların dikkatini çekecek kadar kötü mü? Onların dikkatini çeken şey nedir? Bu durum hemen her gün mü oluyor?)

HAYIRSA: Tersini oluyor mu? — Normale göre daha ağır konuşup, daha yavaş hareket ediyor musunuz? (Bu durum diğer insanların dikkatini çekecek kadar kötü mü? Onların dikkatini çeken şey nedir? Bu durum hemen her gün mü oluyor?)

A6 Gücünüz, kuvvetiniz ne durumda? (Sürekli yorgunluk, bitkinlik hissediyor musunuz? Budurum bütün gün sürüyor mu?)

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da atılmış olması.

Not: Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomniyanın (aşırı uyku) olması

(5) hemen her gün, psikomotorajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

NOT: GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞLARI DA GÜZÖNÜNE ALINIZ.

6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

A7

Kendinizi nasıl hissediyorsunuz?
(Değersizlik duygusu hissediyor musunuz?
Bu durum her gün mü oluyor?)

HAYIRSA: Yapmış ya da yapmamış
olduğunuz şeyler hakkında suçluluk
duydüğunuz oluyor mu? (Her gün mü?)

A8

Düşünmede ya da dikkatinizi bir konuya
vermede güçlük çekiyor musunuz? (Ne çeşit
olaylar bu duruma neden oluyor? Her gün
mü?)

HAYIRSA: Günlük olaylar hakkında karar
vermede güçlük çekiyor musunuz/.

A9

Bir şeyler kötü gittiğinde ölmeyi istediniz
mi? "keşke ölmüş olsaydım" diye
düşündünüz mü? Kendinize zarar vermeyi
düşündünüz mü?

EYETSE: Kendinize zarar verecek bir şey
yaptınız mı?

A10

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da
uygun olmayan suçluluk duygularının
(sınırsal olabilir) olması (sadece hasta
olmaktan ötürü kendini kınama ya da
suçluluk duyma olarak değil)

NOT: YALNIZCA DÜŞÜK BENLİK
SAYGISI VARSA "-" OLARAK
KODLAYINIZ

(8) hemen her gün, düşünme ya da
düşüncelerini belirli bir konu üzerinde
yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da
kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da
başkaları bunu gözlemiştir)

(9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece
ölmekten korkma olarak değil), özgül bir
tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme
düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar
etmek üzere özgül bir tasarının olması

A1'DEN A9'A DEK OLAN MADDELERİN
EN AZ BEŞİ "+" İSE VE A(1) YA DA A(2)
MADDELERİNDEN EN AZ BİRİ
BULUNUYORSA.

Yukarıda A10'a verilen yanıt "-" ise ve bilmiyorsanız aşağıdaki soruyu sorunuz:

Depresyonda olduğunuz ve şu anda hakkında konuştuğumuz semptomlardan daha fazlasının
olduğu herhangi bir başka dönem olmuş muydu?

"Evetse" sayfa 3'teki A1'e gidiniz ve o dönem için sorulan sorunuz.

"Hayırsa" sayfa 8 A16'ya gidiniz (Manik Epizod).

A11

AÇIK DEĞİLSE: Bunlar [depresyon/KENDİ CÜMLELERİNİZLE] diğer insanlarla geçinmenizi, evde ve işte görevlerinizi yapmam/ı güçleştirdi mi?

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Yukarıdaki A13 maddesi "-" ise (yani depresif duygudurum Yas ile daha iyi açıklanabiliyorsa) aşağıdaki soruları sorunuz:

Depresyonda olduğunuz ve bunun sevilen birini kaybetmek nedeniyle olmadığı bir başka dönem olmuş muydu?

"Evet" ise sayfa 3 A1'e geri döndünüz ve o epizod hakkında soru sorunuz.

"Hayır" ise sayfa 8 A16'ya gidiniz (Manik Epizod).

A12

Bu durum başlamadan hemen önce bedensel bir hastalığınız var mıydı?

Bu durum başlamadan hemen önce, tedavi için herhangi bir ilaç alıyor muydunuz?

EVETSE: Aldığımız miktarda herhangi bir değişiklik olmuş muydu?

Bu durum başlamadan hemen önce, alkol ya da herhangi bir uyuşturucu ilaç alıyor muydunuz?

Depresyonun ikincil olabileceğine ilişkin bir bulgu varsa (yani bir maddenin ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik sonucu), sayfa 20'ye gidiniz, maddeyi "+" ya da "-" değerlendirmek için buraya geri döndünüz.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Etyolojide rol oynayan genel tıbbi durumlar, dejeneratif nörolojik hastalıkları (örn. Parkinson hastalığı), serebrovasküler hastalık (örn. inme), metabolik durumlar (örn. B₁₂ vitamini eksikliği), endokrin durumlar (örn. hiper-hipotiroidizm, hiper-hipoadrenokortisizm), vira 1 ya da diğer enfeksiyonlar (örn. hepatitler, mononükleoz, I-IIIV), bazı kanserleri (örn. pankreas kanseri) içerir.

Etyolojide rol oynayan maddeler alkol, amfetaminler, kokain, halüsinojenler, inhalanlar, opiyatlar, fensiklidin, sedatifler, hipnotikler, anksiyolitikleri içerir. Etyolojide rol oynayan tıbbi ilaçlar ise antihipertansifler, oral kontraseptifler, kortikosteroidler, anabolik steroidler, antikanser ajanlar, analjezikler, antikolinergikler ve kardiyak ilaçlardır.

Yukarıdaki A12 maddesi "-" ise (yani duygudurum bir maddeye ya da genel tıbbi bir duruma bağlıysa) aşağıdaki soruları sorunuz:

Depresyonda olduğunuz ve bunun [GENEL TIBBİ BİR DURUMA/MADDE KULLANIMINA] bağlı olmadığı bir başka zaman olmuş muydu?

"Evet" ise sayfa 3 A1'e geri döndünüz ve o epizod hakkında soru sorunuz.

"Hayır" ise sayfa 8 A16'ya gidiniz (Manik Epizod).

A13

BİLİNMIYORSA: Bu durum bir yakınınız öldükten kısa bir süre sonra mı başladı?

Yukarıdaki A11 maddesi "-" ise (yani semptomlar klinik olarak anlamlı değilse) ve bilmiyorsanız izleyen soruyu sorunuz:

Depresyonda olduğunuz başka bir dönem oldu mu? Oldu ise yaşamınızı o dönemde daha mı fazla etkiledi?

"Evetse" sayfa 3'teki A1'e gidiniz ve o epizod hakkında soru sorunuz.

"Hayırsa" sayfa 8'deki A16'ya gidiniz (Manik Epizod).

A14

BİLİNMIYORSA: Geçen ay içinde (YUKARIDAKİ SEMPTOMLARIN "+" OLARAK DEĞERLENDİRİLECEĞİ) bir durumunuz oldu mu?

A, C, D VE E ÖÇÜTLERİ "+"

(MAJÖR DEPRESİF EPİZOD TANISI KOYUNUZ)

A15

En az iki hafta boyunca, yaklaşık gtn boyu [depresif/KENDİ KELİMELERİ] olduğunuz kaç ayrı dönem oldu ve bira/ önce tanımladığınız bunun gibi [EN KÖTÜ EPİZOD SEMPTOMLARINDAN] kaç belirtiniz olmuştu?

Şimdiki epizodu da içine alacak şekilde Majör Depresif Epizodların toplam sayısı (sayılamayacak kadar çok sayıda ya da belirsiz ise KOD 99)

E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 a'dan daha u/un sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

EK 3

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

EK 4

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

EK 5

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

a-Çalışmamızın amacı IFN'ye bağlı depresif belirtilerin sıklığını ve risk faktörlerini araştırmaktır. Bu nedenle sizinle tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında yüzyüze görüşülerek bazı bilgi formları doldurulacaktır. Biyokimyasal parametreler için kan alınacaktır. Bu çalışma KHC tedavisinin rutin uygulaması dışında bir uygulama içermemektedir. Nöropsikiyatrik belirtilerin yakın takibini sağlamayı hedeflemekte olup hastayı korumayı amaçlamaktadır.

b- Her hasta çalışmaya katılmayı reddetme veya herhangi bir zamanda ayrılma/vazgeçme hakkına sahiptir.

c- Çalışmamız serumların toplanması süresince devam edecektir. Bunun için 6 haftalık süre öngörülmüştür,

d- Rutin ölçümü yapılmayan S100B,TAOK ve BDNF ölçümlerinin hastaya herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

e- Kimliğiniz gizli tutulacak ancak bilgiler ve bulgular kullanılabilir.

f- Çalışmada depresyon gelişen hastalarda tedavi uygulanacaktır.

g- Araştırmada yaklaşık 60-70 gönüllü yer alacaktır,

h-Çalışma süreci içinde herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun, adı-soyadı, telefon numarası aşağıdadır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih

...../...../.....

Gönüllünün Adı soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon/faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin.

Adı soyadı, imzası (varsa telefon/faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı soyadı, İmzası:

Herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun,

Adı soyadı: İsmet Esra Zeytinci

İmzası:

(varsa telefon/faks no.)0332 2236126/2236838

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kişinin.

